Cuestiones en común, entre el proceso de cicatrización en piel y salud oral



Junio 2008

TABLA DE CONTENIDO

Introducción

¿Nos preguntamos por qué puede existir algún nexo entre la piel y la boca? Sencillamente la mucosa oral se puede considerar como un alargamiento de la piel hacia la cavidad oral y de hecho, histológicamente es posible comprobar el hecho.

Pero como el enfoque en mantener una boca sana está dirigido, especialmente por las casas comerciales que distribuyen productos dirigidos hacia el cuidado oral, a eliminar bacterias y disminuir la carga bacteriana sin distinguir microbiota normal o patógena, no realizamos que lo que se precisa es mantener el *sulcus*, relativamente estanco.

En efecto, si se mantiene estanco, está diseñado para lidiar contra todo tipo de bacteria de la microbiota y que está compuesta por >700 especies. Lo anterior, siempre y cuando la placa dentaria se mantenga gajo control.

En la literatura adjunta a este fascículo, más dirigida al público en general, se habla de cómo es posible mantener la placa bajo control con ORACTIL. En esta sección, más dirigida a profesionales de las ciencias odontológicas, se examina el asunto sobre cómo evitar que se produzca un cisma epitelio/mesenquimal en el sulcus y que esa hendidura no pierda su carácter estanco.

Bueno, la piel al extenderse hacia la cavidad oral, cuando encuentra los dientes necesita establecer una unión particular entre tejido blando y tejido mineralizado que es una superficie que no muda. Pero eso no sucede antes de la dentición en el infante. Antes de eso la extensión del integumento sobre el tejido mineralizado es sin obstáculos en su camino.

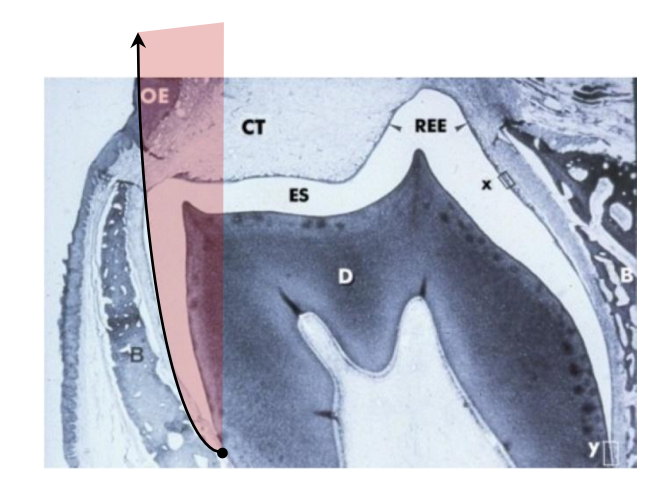


Fig 1

B hueso
D dentina
CT tejido conectivo
ES esmalte
REE epitelio esmalte reducido

Epitelio de Unión.—

Durante la erupción del diente, cuando la superficie dura entra en contacto con la mucosa oral en el momento que el dienta la perfora, se forma la unión epitelial y a la cual participan las células externas del epitelio esmalte reducido y las células epiteliales de la mucosa oral.

La fig 1 representa el movimiento eruptivo del diente hacia la cavidad oral y como el epitelio EER entra en contacto con el OE.



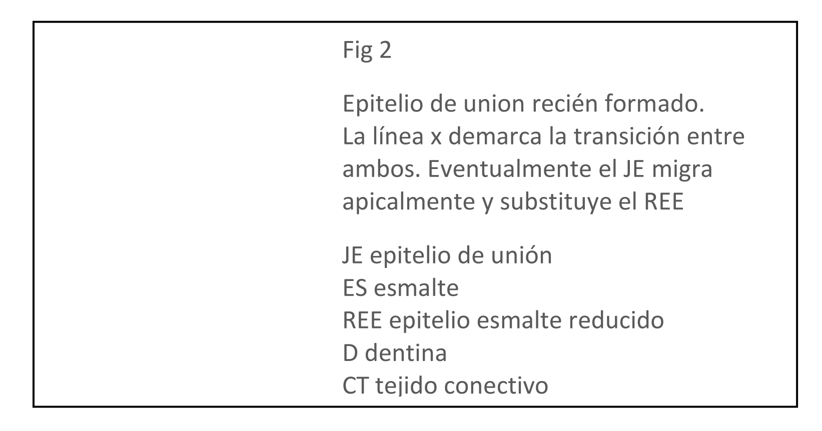


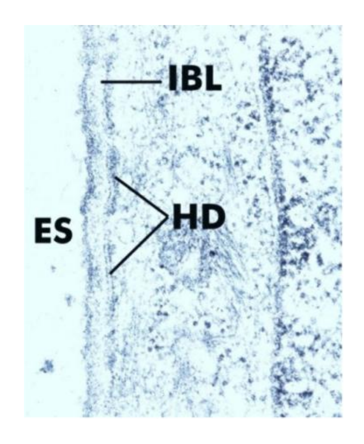
Fig 2

Epitelio de union recién formado.
La línea x demarca la transición entre ambos. Eventualmente el JE migra apicalmente y substituye el REE

JE epitelio de unión
ES esmalte
REE epitelio esmalte reducido
D dentina
CT tejido conectivo

El epitelio de unión que se forma es de alto significado anatómico funcional, visto que al mismo tiempo es una barrera física y una barrera funcional. Es el mecanismo para preservar el único apéndice transmucoso y expuesto a un ambiente contaminado del cuerpo humano. Por eso la importancia de la barrera física es capital y evita contacto directo entre bacterias del sulcus con el tejido conectivo. No obstante permite el intercambio regulado entre ambos micro-ambientes y el cual contribuye a mantener el balance ecológico de la cavidad oral y a manejar la carga bacteriana allí establecida en forma segura. El epitelio de unión es un órgano epitelio/mesenquimal especial que necesita su integridad anatómica para funcionar en forma correcta. Es decir es tanto un asunto de fuerza como de defensa. No existe estructura comparable en el organismo humano y el menoscabo de su integridad anatómica lleva al cisma epitelio/mesenquimal.

El concepto expuesto es más asequible al estudiar la ultraestructura de la unión y observar que la misma se compone de elementos epiteliales como elementos de matriz extracelular tipo lámina basal; y denominada lámina basal interna por estar del lado del diente. Luego existen hemidesmosomas que unen a ambos elementos, Fig 3. De manera que las células epiteliales directamente en contacto con el diente, o células DAT, se apoyan sobre una estructura especial, para adherirse al diente, y una cutícula como subproducto de la misma lámina (que no se muestra). Al lado opuesto una lámina basal externa une el epitelio al tejido conectivo.



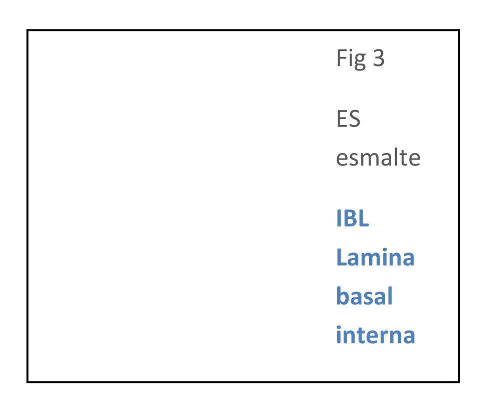


Fig 3

ES
esmalte

IBL
Lamina basal interna

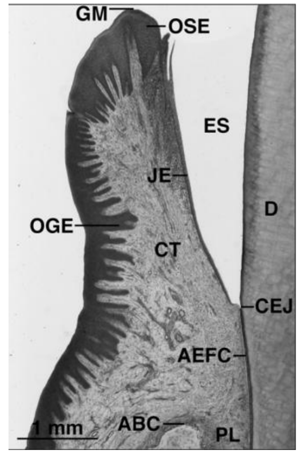


Fig 4 **Encía humana sana en sujeto joven**
OGE Epitelio gingival oral
GM Margen gingival
OSE Epitelio sulcular oral
JE Epitelio de unión
CT Tejido conectivo
AEFC Fibras extrínsecas del cemento acelular
ABC Cresta del hueso alveolar

Como se aprecia de las imágines, el sello que se establece entre epitelio de unión y esmalte, más coronalmente, y epitelio de unión y cemento, más apicalmente, previene la contaminación directa del tejido conectivo por parte del contenido bacteriano presente en el sulcus. El sello se extiende aproximadamente por 1mm sobre el esmalte y por 2mm sobre el cemento. A la altura del cemento, las células en contacto con el diente se sirven de otro estrato interpuesto internamente para reforzar la unión, con base en un tejido tipo matriz de cemento modificada; es decir, tejido no mineralizado (que no se muestra). De manera que se implanta entre diente y encía, un órgano de sujeción que si se mantiene íntegro anatómicamente, funcionará regularmente según su genotipo (defensa) y las encías se mantendrán sanas.

El epitelio del sulcus y de unión, no están queratinizados. A lo sumo son para-queratinizados, en condiciones que hasta el momento puedan considerarse óptimas. En contraste el epitelio gingival oral está queratinizado. Una menor cantidad de uniones intercelulares existentes en el epitelio de unión, en comparación al epitelio oral, junto a la no queratinización, consiente a la encía del sulcus establecer un intercambio de 2 vías entre microambiente sulcular y microambiente del tejido conectivo de la encía. No obstante por cuanto concierne al posible intercambio y eventual internamiento de subproductos bacterianos hacia el interno de la encía en la vía opuesta, la puesta en practica del aborde

fisiológico para mantener la salud oral (véase anexo) hará que la encía difícilmente se verá enfrentada a la presencia de microbiota patógena. El equilibrio ecológico de la microbiota bucal compite con la colonización de patógenos y prepara a la encía sobradamente para que pueda desenvolverse e interrelacionarse con las bacterias comensales[1].

Mecanismos para mantener la barrera incólume

¿Qué es más efectivo? Esperar a que la encía se vea obligada a defenderse de los patógenos y deba echar mano a sus armas inmunitarias para protegerse o ser precavidos y conjurar que entre en juego el mecanismo de defensa inmunitario, interviniendo con medidas encaminadas al fortalecimiento de la barrera anatómica, lo antes posible.

La respuesta es simple. Nunca es preferible un enfoque remiso ante la certeza que el organismo prefiere sacrificar el diente, antes que cobijar un cisma epitelio/mesenquimal en ciernes, cuando las consecuencias de tal eventualidad son conocidas hasta por el público en general. O mejor, la sabiduría popular nos dice que padecer de piorrea es equivalente a sacrificar dientes. De suyo, no es ese un desenlace deseable.

Poniendo a prueba con hechos estadísticos esa tenencia, vemos que estudios hechos en Alemania, Japón, Israel, España, Kuwait y Francia que las causas de extracción de dientes en estratos de población que abarcan todas la edades, ente un 37.4% a 49.1% fueron debidas a periodontitis y todas las extracciones por periodontitis fueron practicadas en sujetos de >40 años. En los sujetos >40 años la causa de la extracción por periodontitis puede ser hasta de un 63% y un 65% en sujetos >65 años [2],[3],[4],[5],[6],[7]. En el estudio israelita en los sujetos >85 años la pérdida dental fue aún mayor por periodontitis. El estudio japonés contempló 9110 extracciones hechas por 5131 dentistas. Estos datos parecen corresponder a lo que enuncia la sabiduría popular.

Enfoques prevalecientes.—
Hasta el momento lo que se ha intentado hacer es eliminar las bacterias que pueden ser invasivas de dicha barrera y reparar el daño que puedan ocasionar, eliminando la placa

---

[1] W. Teughels, S. Kinder Haake, I. Sliepen, M. Pauwels, J. Van Eldere3, J.-J. Cassiman, and M. Quirynen Bacteria Interfere with A. actinomycetemcomitans Colonization *J Dent Res* **86**(7):611-617, 2007

[2] P. M. CAHEN, R. M. FRANK, and J. C. TURLOT A Survey of the Reasons for Dental Extractions in France *J Dent Res* **64**(8):1087-1093, August, 1985

[3] Jun Aida, Yuichi Ando, Rahena Akhter, Hitoshi Aoyama, Mineo Masui, and Manabu Morita.Reasons for Permanent Tooth Extractions in Japan *Journal of Epidemiology* Vol. **16**, No. 5 September 2006

[4] Elmar Reich and Karl-Anton Hiller Reasons for tooth extraction in the western states of Germany *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **21** (6) , 379–383

[5] Khalaf F. Al-Shammaria, Jassem M. Al-Ansarib, Manal Abu Al-Melha, Areej K. Al-Khabbazc Reasons for Tooth Extraction in Kuwait *Med Princ Pract* 2006;**15**:417-422

[6] F. Cardona, J. Figuerido, A. Morte, J. Garísoain, E. Sáinz Causas de exodoncia en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea: estudio epidemiológico *ANALES Sis San Navarra 2002;* ***25*** *(1): 59-69.*

[7] Ayala Stabholz , Itai Babayof , Alex Mersel , Jonathan Mann The reasons for tooth loss in geriatric patients attending two surgical clinics in Jerusalem, Israel Gerodontology 14 (2) , 84–88

subgingival mediante raspado y curetaje quirúrgico de la placa subgingival. En la mayoría de los casos, cuando se practica cirugía se asocia a la misma un agente antimicriobiano sea local que sistémico. La cirugía intenta recuperar la pérdida de sujeción del diente al hueso e inducir la mayor recuperación ósea alveolar posible, mediante el proceso de cicatrización que normalmente sigue a una intervención cruenta. Se le llama a la práctica “tratamiento de regeneración”. La microbiota de la placa subgingival es resistente a la respuesta humoral mediante la activación del complemento del huésped en el fluido crevicular y la consecuente opsonización del patógeno con ataque a su membrana, las β lisinas derivadas de plaquetas las proteínas de fase aguda y lisozimas, pero la cirugía perturba la bio-membrana de la colonia y despierta la defensa inmune fagocitaria de tipo celular. No obstante en un estudio practicado en Canadá con pacientes tratados quirúrgicamente vs pacientes tratados en forma conservadora, perdieron más dientes los del grupo quirúrgico después de un período de seguimiento largo[8]. La explicación de lo anterior reside en el hecho que durante la enfermedad y por efecto de la cirugía, posteriormente, se pierde cemento importantemente. La cicatrización se debilita, al no ser habitual establecer una respuesta orientada a la señalización de tipo regenerativo del proceso, si se usan los métodos comunes disponibles a la práctica odontológica. Esta pérdida de cemento expone la dentina, la cual se reabsorbe y se forma fibrosis alrededor del diente en vez de cemento. Es decir, la sujeción del diente es solamente posible recuperarla si no se pierde el poder cementoblástico del periodonto. Es el tejido que contiene los elementos celulares y tisulares más aptos en regenerar el periodonto[9]

Si se diferencian los sujetos de acuerdo al genotipo el desenlace entre 5 y 14 años después de tratamiento de regeneración y mantenimiento y se encontró que en pacientes con genotipo Il-1 positivo (al menos un polimorfismo (alelo 2) en uno de sus dos alelos para el gen de la IL-1A y al menos un polimorfismo (alelo 2) en uno de sus dos alelos para el gen de la IL-1B) se aumenta el riesgo de pérdida dentaria en 2.7 veces[10]. En otro estudio con seguimiento a 4 años tratados con cirugía de regeneración los individuos con genotipo Il-1 negativo manifestaron un 73% de zonas estables (menos de 1mm de . inserción clínica perdida). Los pacientes con genotipo negativo manifestaron tan sólo un 21.4% de zonas estables[11] (véase sección Prevalencia….).

El hecho es que la literatura está inundada de estudios relativos a este aborde y pese a la intensificación de estas medidas y el conocimiento que se ha tratado obtener de la conducta,

---

[8] Debora C. Matthews, B.Sc., DDS, Dip. Perio., M.Sc. Craig G. Smith, B.Sc., DDS Stacy L. Hanscom, B.Sc. Tooth loss in periodontal patients *J Can Dent Assoc* 2001; **67**:207-10

[9] Wojciech J. Grzesik A.S. Narayanan Cementum and Periodontal Wound Healing and Regeneration *Crit Rev Oral Biol* Med **13**(6):474-484 (2002)

[10]McGuire MK,Nunn ME.Prognosis versus actual outcome,IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accuarately pre-dicting prognoses and tooth survival. J Periodontol 1999; **70**: 49-56.

[11] DeSanctis M, Zuchelli G. Intrleukin-1 gene polymorphisms and long term stability following guided tissue regeneration. J Periodontol 2000; **71**: 606-13.

la prevalencia de los problemas periodontales ha mejorado durante las últimas 3 décadas en sujetos <50 años pero sigue siendo un problema en sujetos >50 años. Como la periodontitis es un problema multifactorial y los sujetos se ven expuestos a las causas por largo tiempo, y no cuidado que a lo largo del ciclo completo de sus vidas, el problema puede considerarse crónico e influyente sobre el estado de salud de los sujetos en la edad madura. Como las poblaciones de adultos mayores aumenta en todos los países del mundo, el enfoque no puede estar dirigido a simplemente mantener las profundidades de sondeo en las bolsa periodontales bajo control en las poblaciones por debajo de los 50 años, si no que tiene que estar dirigido a preservar las piezas dentales en los adultos mayores y evitar que la contaminación y reacción inflamatoria del tejido conectivo de la encía que se propaga desde el sulcus, repercuta en el estado general de su salud. Visto el problema desde este ángulo, el remedio a la problemática resulta ser una propuesta que se dilata a lo largo de toda la vida del sujeto y que debe responder a la pregunta de: ¿Por qué el problema se manifiesta en forma más manifiesta en los adultos mayores y por qué la pérdida de piezas dentales por periodontitis se acentúa en este período de la vida?

Como el factor etiológico bacteriano de la enfermedad está muy bien establecido, vale la pena abordar la interrogante desde ese punto de vista, pero tomando en consideración observaciones científicas nuevas y más recientes.

Periodontopáticos y su relación con el epitelio.—
Hasta el momento el factor etiológico bacteriano en los problemas periodontales se ha enfocado sin tomar en consideración la ecología de la microbiota y su relación con los múltiples microambientes que allí imperan. Es decir, la microbiota oral no está sencillamente compuesta de bacterias que andan flotando por la cavidad como bacterias planctónicas. Todo lo contrario, existe una microbiota comensal que está íntimamente relacionada y adherida a la mucosa y el patógeno primariamente está excluido de esa comunidad, y no se adhiere a la mucosa, si no que secundariamente y al llegar proveniente de otros sitios para competir con los comensales y adherirse al epitelio en caso que predomine (véase párrafos siguientes).

Seguir insistiendo en eliminar bacterias planctónicas ante tales realidades, sería como refugiarse en una posición de falsa seguridad. Las bacterias que no están adheridas al epitelio: ¡claro! que es posible disminuirlas temporalmente, pero sin cambiar la situación de colonias de bacterias que fueron exitosas en organizarse en bio-membranas y lograron colonizar estratégicamente los microambientes en los cuales pueden causar daño mayor y que, en *quórum*, están capacitadas a reaccionar al ambiente externo de la colonia y a las intervenciones terapéuticas. ¿Cómo establecer contacto con ellas cuando al haber detectado condiciones favorables para desplazarse a otros micro-ambientes, abandonan la bio-membrana y suelen invadir el epitelio de unión, y luego de radicar intracelularmente por un

tiempo, penetran hasta el tejido conectivo de la encía? Es así, como la *Porfiromonas gingivalis* vulnera en primera instancia el epitelio y llega al tejido conectivo por vía **trans-epitelial**. Establecido el punto débil y abierta la vía de entrada, en segunda instancia pasar impunemente por la brecha hacia el tejido conectivo no es más que un juego.

¿Cómo quedarnos a la expectativa? si para formar colonias protegidas por una bio-membrana, el patógeno necesita migrar desde sitios lejanos como las papilas, los surcos y criptas de la lengua, a la placa en primera instancia y finalmente al sulcus. Son además bacterias débiles para adherirse a la placa supra-gingival y necesitan colaboración con el *Fusobacterium nucelatum* para residir en la placa supra-gingival y protegerse del ambiente rico en O_2. Además necesitan una placa que haya madurado, de 24 a 48 hrs, para que haya condiciones favorables a la adherencia del patógeno. Una vez allí, deben de ocuparse de cambiar el microambiente de la placa para progresar a formar la placa sub-gingival y colonizar el ambiente sub-gingival. Son microorganismos anaeróbicos que necesitan mutar el microambiente y hacerlo apto a la anaerobiosis y eventualmente formar las bio-membranas en el sulcus.

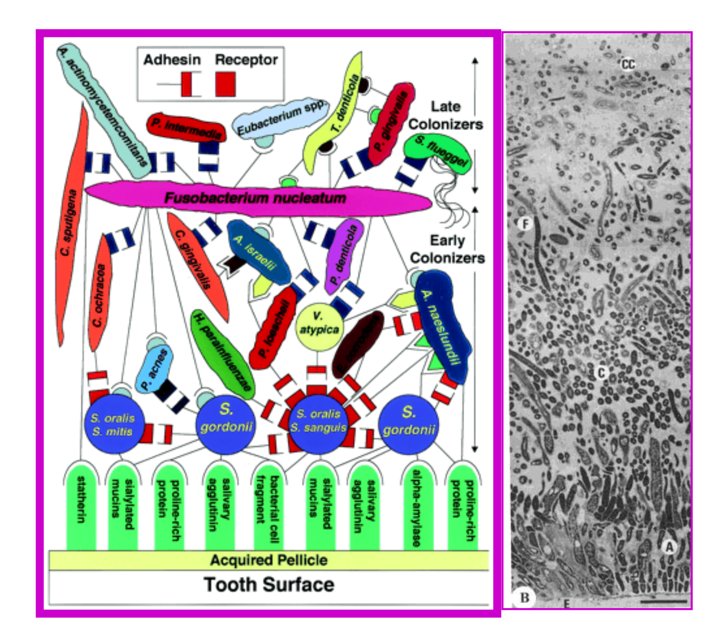


Fig 5 Periodontopáticos en la placa supragingival Adherencia inter-especie.
Los periodontopáticos son colonizadores tardíos. Requieren adherirse al Fusobacterium nucleatum para prosperar en ambiente aún abundante en O_2

Pero el asunto no se reduce a la sola meta de penetrar el epitelio de unión como destino único. Hay indicaciones de que bajo condiciones propicias los periodontopáticos pueden establecerse intraepitelialmente en las células epiteliales de toda la boca, creviculares y no creviculares (lengua, carillos y amígdalas), e inclusive abundar en la saliva[12]. En las células creviculares de sujetos humanos, donde existe ambiente anaeróbico propicio para su crecimiento, estuvieron presentes en estas *Porphyromonas gingivalis* (42 %), *Treponema*

[12] Eija Ko¨no¨nen, Susanna Paju, Pirkko J. Pussinen, Mari Hyvo¨nen, Paulo Di Tella, Liisa Suominen-Taipale, and Matti Knuuttila Population-Based Study of Salivary Carriage of Periodontal Pathogens in Adults_*Journal of Clinical Micorbiology*, Aug. 2007, p. 2446–2451 Vol. *45*, No. 8

denticola (38 %), *Prevotella intermedia* (37 %), *Streptococcus intermedius* (36 %), *Campylobacter rectus* (35 %), *Streptococcus sanguinis* (35 %) and *Streptococcus oralis* (34 %). Las especies *Actinomyces* tuvieron una prevalencia menor[13]. Sin embargo en un estudio con 24 humanos sanos de 9 diferentes descendencias étnicas el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y la *Porphyromonas gingivalis* estuvieron presentes, adheridas o intracelularmente en 23 de los 24 casos.

El hallazgo de periodontopáticos que se refugian en ambientes desde los cuales pueden evadir las intervenciones que se emprendan para eliminarlos, cambia las reglas de juego. Este concepto nos empuja a los principios de la microbiología celular y que contempla la interrelación entre bacteria y huésped y no la bacteria por sí sola, vista como fácil diana y eliminable por simples medidas de antisepsis. Un nuevo factor interviene en la patogenia de la periodontitis y es elemental. Conceptos que abarcan el continuo de la patogenia bacteriana y que comprenden el espectro desde un simple comensalismo inocuo a severas infecciones agudas, no pueden quedar sin ser considerados. O las infecciones que pueden iniciar simples bacterias comensales y suelen ser dificilísimas de curar por la tolerancia y la débil reacción del huésped ante su presencia. Bajo de este punto de vista, las infecciones orales son difíciles de erradicar a pesar de estar en un ambiente accesible y disponible a tratamiento.

Al detectarse bacterias en células expuestas a muda ágil y que se encuentran fuera del ambiente crevicular obliga a adoptar nuevas reglas de juego. Ha sido posible cultivar el *A actinomycetemcomitans* en la mucosa oral de personas que tiene un cultivo negativo de las células que proviene del ambiente subgingival[14]. También puede transferirse de células infectadas a no infectadas de epitelio KB *in vitro*, lo que sugiere que la supervivencia del *A actinomycetemcomitans* es sustentable sea tanto por la internalización y de residir en un ambiente protegido, como en defenderse de la exfoliación, al pasar de una célula a otra, que es uno de los mecanismos de desembarazarse del intruso por parte de la mucosa. Por otro lado, la P gingivalis ha demostrado su capacidad de residir intracelularmente por muchos días en cultivo de tejido epitelial. Desde tal ambiente los patógenos o bien pueden viajar en las células exfoliadas para contagiar a otros individuos o pasar al ambiente subgingival desde aquellas células que escurran sobre las encías con la saliva a formar bio-membranas o reinfectar el sulcus tratado. La protección que encuentran en el ambiente intracelular epitelial las protege de la atmósfera rica en O_2 y de las aglutininas y proteínas antibacterianas de la saliva.

Congruente con lo anterior están los hallazgos de la presencia de periodontopáticos en niños, ya desde la tierna edad de 6 meses. Los estudios comenzaron a detectar los anaerobios desde que se aplicó la metódica con ensayos ADN y la AP-PCR. La aparición de odontopatógenos antes de la dentición en la lengua, es un hecho revelador. No solamente, existe también un nexo directo entre frecuencia de detección de los anaerobios

---

[13] Andre´ Vieira Colombo, Carina M. Silva, Anne Haffajee and Ana Paula Vieira Colombo Identification of oral bacteria associated with crevicular epithelial cells from chronic periodontitis lesions *Journal of Medical Microbiology* (2006), **55**, 609–615

[14] Muller, H. P., L. Zoller, T. Eger, S. Hoffmann, and D. Lobinsky. 1996. Natural distribution of oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in young men with minimal periodontal disease. *J. Periodont. Res*. **31:**373–380.

en la mucosa y de su aparición en los dientes, después de la dentición. Así que la ruta delineada en el párrafo anterior de traslación de estas bacterias a la placa supra y subgingival, parece ser un hecho. Estos hallazgos hablan de la naturaleza endógena de los padecimientos periodontales muy distinto a lo que hasta el momento se ha conceptualizado[15]. De manera que se fortalece el punto de vista sobre la inutilidad de resolver la enfermedad mediante la antispesis (véase cita 13), cuando en realidad puede tratarse de un problema de transformismo de una bacteria comensal.

Estas observaciones sumadas a las defensas que ejercen los patógenos en contra de la clorhexedina descritas más abajo (véase cita 18), inclina la toma de decisiones hacia otras directrices que puedan impedir la adherencia al epitelio del sulcus de las bacterias que causan daño en el periodonto y dirigidas a impedir a que no prosperen en el ambiente sungingival. Vista además la manera del *P. gingivalis* de llegar al tejido conectivo por la ruta trans-epitelial, es obvio que estamos ante la fisonomía de un genoma bacteriano que adquiere un fenotipo el cual se expresa con patogenia manifiesta, configurado a originar daño severo y que las bacterias periodonto-patógenas están equipadas para defenderse exitosamente en ese micro-ambiente contra los tratamientos que hasta el momento se han lanzado en su contra. Por tanto, todo hace pensar que es más importante esforzarse en mantener la barrera incólume y las condiciones dadas fisiológicamente, que tratar de revertir condiciones patológicas en las cuales las bacterias llevan todas las de ganar.

Periodontopáticos internalizados.—

Contrariamente a las condiciones que encuentran antes de llegar al sulcus, la situación para los periodontopáticos es muy favorable cuando logran insinuarse por debajo del margen gingival. La constatación de que estas bacterias, cuando atacan al epitelio de unión, consiguen una morada intracelular y que pueden abandonarla posteriormente para invadir el tejido conectivo, debiera de orientarnos hacia aquellas intervenciones terapéuticas que actúan a niveles más precoces del proceso de formación de ambas placas; supra y subgingival. Como se infiere en el párrafo anterior, el nivel crítico residiría en el fortalecimiento de la barrera anatómica y la formación de las bolsas.

El periodontopático más conocido, la *Porfirmonas gingivalis*, tiene la capacidad de activar las sendas de señalización intracelular de la célula eucariota para estimular una respuesta de internalización hacia la bacteria por parte de la primera. El epitelio de unión responde a este estímulo en forma similar como responden las células epiteliales intestinales en internalizar patógenos.

La respuesta a la señalización es mediante una intensificación en la expresión de genes involucrados en tolerar el estrés oxidativo. La hiperfunción de genes que expresan la

---

[15] A.C.R. Tanner, P.M. Milgrom, R. Kent, Jr., S.A. Mokeem, R.C. Page, C.A. Riedy, P. Weinstein, and J. Bruss The Microbiota of The Microbiota of Young Children from Tooth and Tongue Samples *J Dent Res* 81(1):**53**-57, 2002

dismutasa superperóxido SOD, la alquil hidróxido reductasa ahpCF, la tioredoxin peroxidasa TPX y la tioredoxin reductasa trxB y que detoxifican el estrés oxidativo por radicales libres debido a la presencia de la bacteria, es sin duda un mecanismo ingenioso de la *P gingivalis*. Además los genes de las proteínas de shock al calor que se involucran en mantener la estabilidad proteica y la función celular —incluyendo las groEL, dnaK y htpG— intensifican su expresión. Mientras que por otro lado inhiben la IL-8 de las células epiteliales gingivales cuando se prolonga su residencia en éstas, lo que inhibe la migración transepitelial de neutrófilos y que le permite a la *P gingivalis* escapar de los mecanismos de defensa del huésped[16].

La internalización se inicia con un contacto físico que establece un ligamen de adherencia entre célula procariota y receptores de la superficie celular eucariota. En un segundo tiempo se activa la señalización intracelular eucariota. Una vez dentro del epitelio, la P gingivalis forma vacuolas extra membranosas con poder proteolítico[17]. Desde 1995, se ha demostrado que las vacuolas capturan la clorhexidina y la bacteria aumenta su resistencia hacia el antiséptico inactivándolo[18]. La bacteria se mantiene viable intracelularmente y puede multiplicarse y sobrevivir por tiempo prolongado. Logra esa permanencia evadiendo las defensas del epitelio según se indicó anteriormente y adicionalmente inhiben la citocinas pro-inflamatorias que produce la célula epitelial, mediante las *gingipains* que degradan la Il-1β, Il-6, y el TNF-α y la proteína **macrófago** alfa-2 y de inhibición migratoria 14 del sistema inmune innato. Degradan o inhiben las proteínas antimicrobianas calprotectina y defensina hBD1, hBD2 y hBD3 y finalmente inducen a la célula epitelial para que reacomode su citoesqueleto y acoja la presencia de la bacteria abriéndole campo en el citoplasma. Cuando la bacteria abandona la célula está equipada con las MMPs (proteinasa de matriz extracelular) que degradan el colágeno I, III y IV, la fibronectina, la tenascina, la elastina, la enactina y los proteoglicanos que le abren el camino hacia la invasión del tejido conectivo[19].

---

[16] Madianos PN, Papapanou PN, Sandros J (1997). *Porphyromonas gingivalis* infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infect Immun* **65**:3983-3990.
[17] Houalet-Jeanne S, Pellen-Mussi P, Tricot-Doleux S, Apiou J, Bonnaure- Mallet M (2001). Assessment of internalization and viability of *Porphyromonas gingivalis* in KB epithelial cells by confocal microscopy. *Infect Immun* **69**:7146-7151.
[18] Grenier D., Bertrand J., Mayrand D: *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles promote bacterial resistance to clorhexedine. *Oral Microbiol Immunol* 1995: **10**: 319-320
[19] Yilmaz O, Young PA, Lamont RJ, Kenny GE (2003). Gingival epithelial cell signalling and cytoskeletal responses to *Porphyromonas gingivalis* invasion. *Microbiology* **149**(Pt 9):2417-2426.

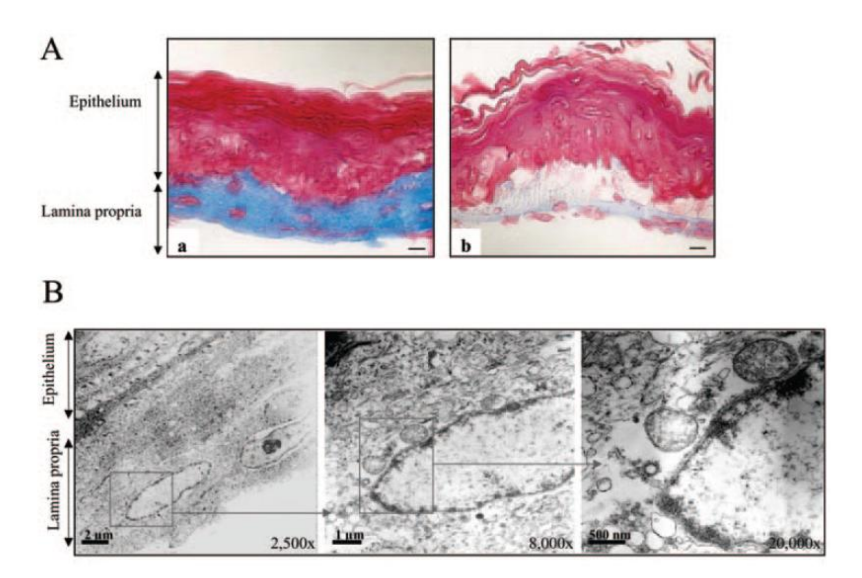


Fig. 6 Invasión de la *P. gingivalis* en un modelo experimental 3-D de mucosa oral humana el cual se infectó con *P. gingivalis* ATCC 33277. (a) Mucosa control sin infección. (b) Mucosa infectada. Barritas en escala, ángulo inferior derecho, 50f-im.
(B) Micrografía de transmisión electrónica de la P gingivalis presente en un estrato múltiple de células epiteliales y en el tejido conectivo subyacente. Tomado de Andrian et al (2004)[20].

Ante la evidencia de la internalización y del poder de invasión transepitelial de la P gingivalis y otros patógenos, sea tanto en modelos *in vitro* como en la recuperación del patógeno *in vivo*, es obvio que las medidas dirigidas a eliminarlas son fútiles, si estas se utilizan una vez superada la membrana epitelial por la acción de la bacteria. A pesar de que por décadas se han dirigido esfuerzos honestos, bajo la premisa de que antisepsis conllevaría a un epílogo satisfactorio, ya desde finales de la década de los años 90, se comenzaron a expresar dudas sobre la validez de dicha metódica. En la revisión, *Mouthrinses and Peridodontal Disease* (Enjuagues y Enfermedad Periodontal) del mes de octubre de 1998, del Prof. Elmar Reich, se llega a la conclusión de que a pesar de los connotados adelantos científicos del siglo XX y los próximos a puertas de inicio del siglo XXI, el progreso en controlar las afecciones en este campo, ha sido decepcionante. Esta revisión, comprende 91 trabajos. Llega a conclusiones parecidas otro documento, intitulado: *Topical Antimicrobials for Periodontal Therapy in General Practice*, de United States Institute of Dental Research, Walter Reed Army Medical Center, también de octubre de 1998.

Observaciones recientes confirman la inanidad de intentar reducir la microbiota en las bolsas periodontales con clorhexidina. Un estudio de la microbiota en los tejidos periimplantarios de bolsas prístinas creadas por incisión o con un *punch*, utilizando

---

[20] Andrian E, Grenier D, Rouabhia M (2004). *In vitro* models of tissue penetration and destruction by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 72:4689-4698.

implantes estériles demostró que en una semana se restablece una microbiota compleja y que paulatinamente aumenta hasta la 4ª semana para los complejos rojo y naranja. Los sujetos usaron digluconato de clohexidina 2xd al 0.2% (Corsodyl®, SmithKline Beecham, Genval, Bélgica) después de la implantación de la prótesis por una semana. Los autores también compararon las CFUs de bacterias del mismo lado de la mandíbula del implante. Se cotejaron sitios de implante con bolsas <3mm (menores) y sitios con bolsas >3mm (medianas), con bolsas de dientes <4mm (menoress) y bolsas >4mm (medianas). El conteo durante la semana 2 fue 6.4 x 10_5 aerobios y 1.8 x 10_6 anaerobios en implantes y 3.1 x 10_5 aerobios y 1.1 x 10 $_6$ anaerobios en dientes en bolsas menores. En bolsas medianas 2.2 x 10_6 aerobios y 3.2 x 10_6 anaerobios en implantes y 1.2 x 10_6 aerobios y 7.6 x 10_6 anaerobios en dientes.

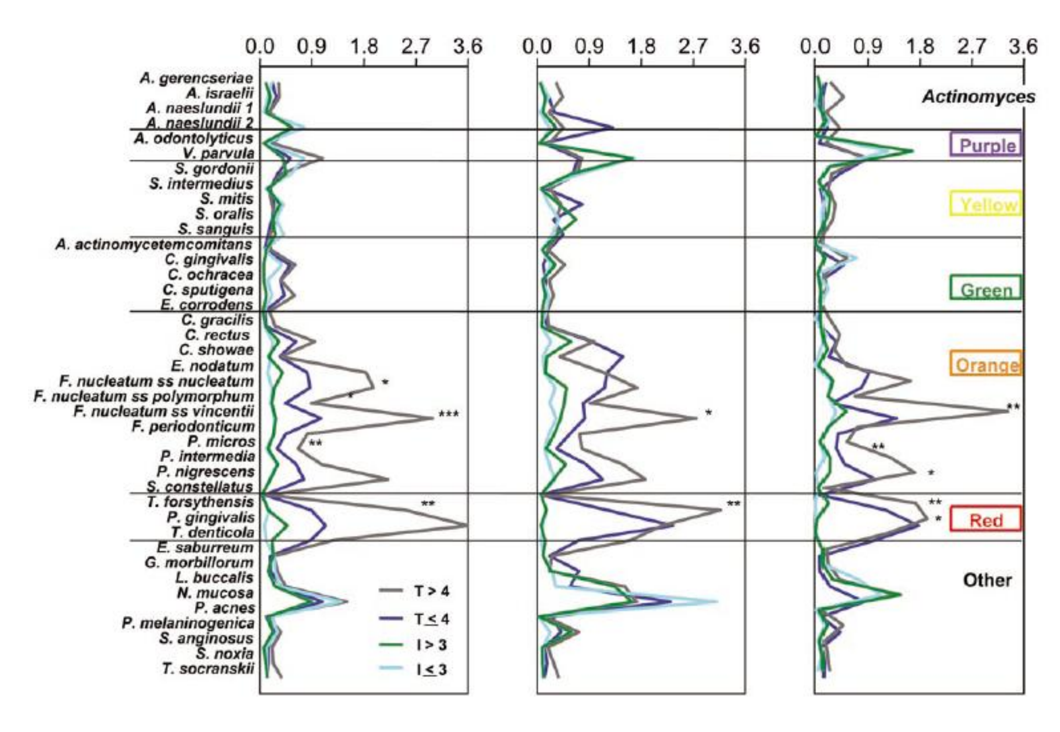


Fig 7 Perfil microbiológico en conteo promedio (x105) de 40 taxas de muestras de la placa subgingival de los 4 grupos (dientes o implantes, bolsas menores o medianas) a 1, 2 y semanas de enrosque.
Tomado de cita 21

Luego de hacer ajustes para comparaciones múltiples, se encontró diferencias significativas para las especies *P. micros*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis*, y *P. gingivalis* en algunos o todos los puntos en el tiempo. Cuando se compararon las bolsas menores solamente, desapareció la significancia. Por lo que, además de la microbiota que se restablece con celeridad, es incuestionable que la clorhexidina no tiene efecto en controlar la recolonización y de influir sobre las especies que causan los problemas putativos de periimplantitis[21].

[21]M. Quirynen, R. Vogels, M. Pauwels, A.D. Haffajee, S.S. Socransky, N.G. Uzel, and D. van Steenberghe Initial Subgingival Colonization of ‘Pristine’ Pockets *J Dent Res 84*(**4**):340-344, 2005

La inmunología periodontal entra en juego cuando se supera la barrera anatómica

Es poco perceptible ante la gente lo que sucede en el *sulcus*. No es igual si hay un evento que ocurra en lugar visible como la piel. También las consecuencias de un evento patológico en el *sulcus*, en la mayor parte de los casos, dura bastante tiempo para manifestarse. Son espacios milimétricos y hay que sondearlos para darnos cuenta que existe profundización del fondo de saco. ¿Cómo puede suceder algo grave ahí?

Pero del punto de vista inmunológico es la región de gran deslinde entre inmunología innata e inmunología adquirida. Siempre y cuando la barrera anatómica se encuentre indemne, los neutrófilos se acumulan en el sulcus luego de pasar por los espacios intercelulares del epitelio de unión y forman una pared de leucocitos fuera de los tejidos y sobre la superficie dura del diente. El fluido crevicular les proporciona el ambiente osmótico suficiente para que sobrevivan y no se lisen y Ca^{++} para señalización.

Este ambiente es relativamente enrarecido y la tensión de O_2 oscila entre un 0.5% y un 8%. Los neutrófilos logran llevar a cabo su tarea de ataque bactericida y fagocitar bacterias aún con poco oxígeno, visto que son capaces de echar mano a una “fagocitosis extrarespiratoria” no dependiente de la mitocondria que se asocia un recambio marcadamente aumentado de monofosfato de hexosa[22]. Lo anterior depende más del ambiente redox en que se encuentra el ambiente crevicular, dado que los neutrófilos necesitan de electrones que encuentran solamente por encima de -160mV de E_h, siendo este todavía un ambiente poco oxidativo. Entre -160 y -379 mV, ambiente de marcada reducción y anaerobiosis, los periodontopáticos acaparan los electrones que se necesitan para que los neutrófilos logren fagocitar y a lo sumo llegan a internalizar el patógeno, pero no logran lisarlo. Al ambiente crevicular logran llegar una escasa cantidad de linfocitos solamente.

De manera que se segrega el componente innato de la inmunidad en el *sulcus*. Se convierte en un órgano fagocitario y secretor no específico que funciona por fuera de las mucosas. Este es un caso único en el cuerpo humano.

Por otra parte, los linfocitos y monocitos permanecen en el tejido conectivo de la encía donde prefieren residir por el abundante aporte sanguíneo y de oxígeno allí existente. De manera que la inmunidad adaptativa específica queda en el lugar que le corresponde y en estado de reposo. Nada sucede a menos que llegue material antígénico a este recinto.

Es un deslinde ingenioso, porque como veremos defiende la integridad anatómica de la encía y como se señaló anteriormente, está dependiendo de la incolumidad del epitelio de unión. Este pareciera ser el tema crucial del cual depende el estado de salud de la cavidad oral y anexos. Como se verá todo gira en esta monografía alrededor de dicha integridad y de su pronta restitución en caso de verse vulnerada por cicatrización regenerativa.

---

[22] Anthony W. Segal How Neutrophils Kill Microbes *Annu Rev Immunol*. 2005 ; **23**: 197–223.

La enfermedad es la inflamación y no la presencia del patógeno.—

Si se considera la ecología del *sulcus*, nos damos cuenta de que por la presencia de otras bacterias que no son comensales, los presuntos patógenos difícilmente pueden ser exitosos y que formen bio-membranas en esa sede a menos que se cambie las condiciones del microambiente.

Por otra parte, los presuntos patógenos están presentes en individuos sanos como ya se explicó desde muy tierna edad. También puede incrementarse esa presencia en individuos que se sensibilizan por motivo de intervenciones. En un estudio en 27 pacientes jóvenes a quienes se les aplicó aparatos de ortodoncia, se encontró que la células bucales epiteliales aumentaron posterior a la instalación del aparto, de la presencia intraepitelial del *Actinobacillus actinomycetemcomitans* en cantidades estadísticamente significativas (P=0.0058)[23].

Los hallazgos de bacterias intraepiteliales en individuos sanos y hasta en jóvenes sugieren que algunos de los factores del mosaico multifactorial que componen la patología periodontal están presentes por muchos años y si no por toda la vida. Este parece ser el caso de componente bacteriano. La segregación espacial inmunitaria junto con microambientes que deben de mantener control de las condiciones dadas, traslada este tema a la casilla de las enfermedades crónicas inflamatorias con base en infecciones no resueltas. Hay muchos ejemplos similares de enfermedades parasíticas, virales y bacterianas de difícil resolución y que pueden perdurar hasta por toda la vida[24], solamente que la enfermedad periodontal nunca fue estudiada desde este ángulo para sus alcances clínicos. Bajo el género apuntado, encuadraría mejor la explicación de por qué la enfermedad tiende manifestarse en forma cíclica[25] o por qué se exacerba en los adultos mayores. Es una orientación además, que abre oportunidades en implantar normas terapéuticas para controlar la enfermedad y que están mejor dirigidas a subsanar sus múltiples causas.

La segregación del punto de vista submucoso, o sea en el ámbito del tejido conectivo de la encía, bien puede conceptualizarse como un evolucionismo que busca mantener la inmunidad adaptativa fuera de escena. La razón radica en evitar una resolución por la vía de la respuesta inmunitaria con perfil TH1, pro-inflamatoria y destructiva, la cual puede dar buena cuenta de la encía y hasta sacrificar el diente, con tal de cerrar el cisma entre epitelio y lámina propia. La pugna por cerrar la brecha, se crea cuando se forman las bolsas y se profundizan apicalmente. No cesa hasta cuando epitelio y matriz extracelular, o sencillamente tejido conectivo, estarán de nuevo seguramente adheridos, uno a la otra, y a costas de sacrificar el diente.

---

[23] N. Leung, R. Chen, J. Rudney. Oral bacteria in plaque and invading buccal cells of young orthodontic patients .American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics , Volume 130 , Issue 6, Pages 698.e11 - 698.e18

[24] Seth Pincus. Potential Role of Infections in
Chronic Inflammatory Diseases *ASM News* Volume **71**, Number 11, 2005 /

[25] Rams, T. E., D. Feik, M. A. Listgarten, and J. Slots. 1992. *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. Oral Microbiol. Immunol. **7:**1–6.

Peor aún es el aspecto mejor esclarecido muy recientemente, de altos niveles de mediadores que inducen a la tolerancia en las células dendríticas del periodontopático *P. gingivalis* especialmente, pero también por hiporespuesta de los macrófagos, en pacientes con periodontitis crónica. Este el rasgo de las infecciones que perduran por vida. Altos niveles en la lámina propia de la encía en estos sujetos, de la ICAM-3 prendedora no-integrina, la cual depende de citocinas Th2 es inducida por el LPS del *P. gingivalis*[26],[27].

La segregación tiene como fin en delega a la pared leucocitaria, o inmunidad innata, el desembarazarse de cualquier intruso que llegue al *sulcus* y lo logra por fagocitosis y otras defensas del fluido crevicular, siempre y cuando funja en el microambiente, el E_h correcto. Evita llegar a usar el recurso de las células dendríticas, que lindan en el desencadenamiento de la inmunidad adaptativa y/o el peligro de la tolerancia bacteriana. La función de las células dendríticas se encuentra a caballo entre ambas ramas de la inmunidad; que por otra parte no operan separadas, más bien se comunican y se complementan entre ellas. La pared leucocitaria en el *sulcus*, es la aproximación más cercana a una separación entre ambas ramas de la inmunidad en altos seres multicelulares.

La respuesta a evitar.—
Aún en el mejor de los casos, la respuesta que genera la inmunidad adaptativa puede mantener el problema mitigado, o puede llegar a cicatrizar con fibrosis. Por tanto resulta el evolucionismo de tratar de excluir ese tipo de respuesta por parte del organismo. Representado en la fig en verde la mejor respuesta de la inmunidad adaptativa. La respuesta a evitar, representada en rojo.

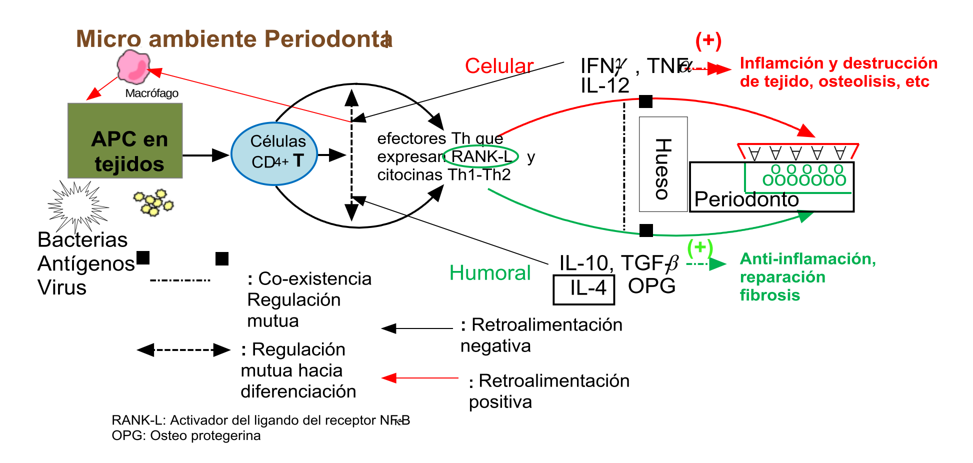


FIG 8 INMUNIDAD ADAPTATIVA

Pero es necesario recordar que la bacteria sigue presente en las células epiteliales de la boca y con cualquier variante que conduzca a la disminución de las defensas inmunitarias o por

[26] Jotwani R, Pulendran B, Agrawal S, Cutler CW (2003). Human dendritic cells respond to *Porphyromonas gingivalis* LPS by promoting Th2 effector response in vitro. *Eur J Immunol* **33**:2980-2986.
[27] C.W. Cutler and R. Jotwani Dendritic cells at the oral mucosa interface *J Dent Res* **85**(8):678-689, 2006

cualquier susceptibilidad de predisposición genética[28], edad o hábito de fumar, la enfermedad reaparece sobre una matriz extracelular alterada y defectuosa con improntas del pasado; terreno sobre el cual le costará cada vez más al epitelio de unión, cerrar el cisma y cicatrizar. Existe un diálogo entre epitelio y tejido conectivo. La naturaleza de la matriz extracelular influye sobre la migración queratinocítica y no prospera ante matrices modificadas por repetidos procesos inflamatorios que han soportado acción de la metaloproteinasas y has desarrollado fibrosis. Una de las razones por las cuales las úlceras varicosas cicatrizan mal o no cicatrizan, entre otras, depende de la acción sobre la matriz extracelular de las metaloproteinasas y que la convierten en un andamio defectuoso para la migración epitelial. Sin el andamio sano se interrumpe el diálogo de señalización entre tejido conectivo y queratinocitos[29].

Cotejo entre ulceraciones crónicas en piel y periodontitis.—

Por mucho tiempo, casi durante toda la segunda mitad del siglo XX, ambos defectos de cicatrización fueron vistos como la complicación de un problema infeccioso y ocasionado por bacterias cultivables, sea aeróbicas que anaeróbicas, y las cuales eventualmente desarrollan resistencia a los agentes antimicrobianos conocidos y reiteradamente reinfectan la lesión.

Durante la década de los años 90, se comenzó a detectar mediante métodos moleculares que identifican secuencias genéticas de la 16S rADN (confrontadas con datos del Proyecto de Bases de Datos Ribosómicas) y con amplificación por el método de la PCR, una serie de microorganismos no cultivables que era posible detectar en ambos padecimientos y los cuales resultaron ser en un 90%, anaerobios obligatorios[30].

A inicios de la década anterior Singer y Bruckner (1981) introdujeron el concepto de que los Ácidos Grasos de Cadena Corta (sigla en inglés SCFA) pueden causar inflamación gingival. En 1996 el concepto fue reafirmado por Zhang junto con la aserción de que algunas bacterias eran periodontopáticas. La especificidad de bacterias periodontopáticas, había ya sido propuesto por Hafajee y Socransky en 1994.

Los SCFAs pueden ser producidos por distintas bacterias a partir de amino ácidos como la arginina o de dipéptidos, tales como los bastoncillos asacarolíticos gram positivos, i.e. *Eubacterium minutum, Filifactor alocis, E. infirmum, E. sulci and E. saphenum*[31],[32], u

---

[28] Gordon W Duff Evidence for genetic variation as a factor in maintaining health *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):431S–5S

[29] Kresse H, Schonherr E (2001): Proteoglycans of the extracellular matrix and growth control. J Cell Physiol 189:266-74.

[30] Uematsu H, Hoshino E Predominant obligate anaerobes in human periodontal pockets. *J Periodontal Res.* 1992 Jan;**27**(1):15 9.

[31] Uematsu H, Sato N, Hossain MZ, Ikeda T, Hoshino Degradation of arginine and other amino acids by butyrate-producing asaccharolytic anaerobic Gram-positive rods in periodontal pockets. Arch Oral Biol. 2003 Jun;48(6):423-9.

otras bacterias i.e. *Porphiromonas gingivalis*[33] i.e. *Bacteroides forsythus*[34] i.e. los cocos gran positivos anaeróbicos tipo *Peptosteptococcus*[35] y en especial el *Peptostreptococcus micros*[36] y el *Fusobacetrium nucleatum*[37], entre otros.

Investigaciones diversas habían señalado la existencia de citotoxicidad por parte de los SCFA durante la segunda mitad de la década de los 80 y primera mitad de los 90. Eftimiadi et al., 1991, 1993; Tse and Williams, 1992; Kurita-Ochiai et al., 1995 señalaron el efecto inhibidor sobre la proliferación del epitelio gingival, el endotelio, los fibroblastos del ligamento periodontal y los linfocitos. Asimismo (Rotstein et al., 1985, 1987, 1989; Eftimiadi et al., 1987, 1990; Tonetti et al., 1990, 1991; Kraus and Niederman, 1990; Brunkhorst et al., 1992; Nakao et al., 1992; Swartwout y Niederman, 1996) hicieron notar el efecto inhibidor sobre los leucocitos.

Niederman unificó los conceptos de observaciones *in vitro* e *in vivo* previas, junto con estudios clínicos propios en humanos y propuso que la elevación de los SCFA debiera ser más pronunciada en sujetos con enfermedad severa; tanto por signos clínicos como por carga bacteriana en la bolsa periodontal, en comparación a sujetos con enfermedad de intensidad media. Encontró que el butirrato y propionato aumentaban >10 veces ($p < 0.0001$) en sujetos con enfermedad severa respecto de sujetos con enfermedad de intensidad media y una correlación ($P > 0.05$), directamente proporcional a la carga bacteriana. Los aumentos de propionato fueron en enfermedad severa 9.5± 1.8 mM y en enfermedad de intensidad media 0.8 ± 0.3 mM y para el butirrato en enfermedad severa 2.6 ± 0.4 mM y en enfermedad de intensidad media 0.2 ± 0.04mM. Se limitó a identificar los periodontopáticos más reconocidos en cuanto a magnitud de la carga bacteriana[38].

Desde entonces, fundamentalmente se ha identificado el efecto que los SCFA poseen en lo relativo a alterar la conducta de los componentes del sistema inmunitario al estimular la activación de las proteínas de supresión de citocinas (SOCS Suppressor of cytokine signaling)[39]. Son factores solubles e inducibles por una serie de estímulos y entre ellos la

---

[32]H. Uematsu, N. Sato, MD. Z. Hossain, T. Ikeda and E. Hoshino Degradation of arginine and other amino acids by butyrate-producing asaccharolytic anaerobic Gram-positive rods (AAGPR) of periodontal pockets Oral Ecology in Health and Infection, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science, Gakkocho-dor2i , Niigata 951-85L 4, Japan

[33]NOBUHIRO TAKAHASHI, TAKUICHI SATO, AND TADASHI YAMADA Metabolic Pathways for Cytotoxic End Product Formation from Glutamate- and Aspartate-Containing Peptides by *Porphyromonas gingivalis Journal of Bacteriology*, Sept. 2000, p. 4704–4710

[34]PAMELA H. BRAHAM AND BERNARD J. MONCLA Rapid Presumptive Identification and Further Characterization of *Bacteroides forsythus Journal of Clinical Microbiology*, Mar. 1992, p. 649-654

[35]D. A. MURDOCH Gram-Positive Anaerobic Cocci *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 1998, p. 81–120

[36]Thomas E. Rams, Diane Feik, Max A. Listgarten, Jørgen Slots (1992) *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis *Oral Microbiology and Immunology* **7** (1) , 1–6

[37]T. Kurita-Ochiai, K. Fukushima, and K. Ochiai Volatile Fatty Acids, Metabolic By-products of Periodontopathic Bacteria, Inhibit Lymphocyte Proliferation and Cytokine Production
J Dent Res **74**(7): 1367-1373, July, 1995

[38] R. Niedermanh , Y. Buyle-Bodin, B.-Y. Lu, P. Robinson, and C. Naleway. Short-chain Carboxylic Acid Concentration in Human Gingival Crevicular Fluid *J Dent Res* **76**(1): 575-579, January, 1997

[39] Elliot, J., Johnston, J.A., 2004. SOCS: role in inflammation, allergy and homeostasis. *Trends Immunol.* **25**, 434–440.

acción de los SCFA. Las proteínas de supresión bloquean la señalización al interferir con la activación del transductor de la quinasa Janus (JAK-STAT) el cual lleva a término la transcripción que, iniciada en la superficie de la célula, se transmite hasta el núcleo para producir cambios de expresión en la regulación del perfil genético celular.

La inhibición de la señalización, orienta el sesgo hacia el perfil de conducta Th2 en los elementos que concretan la inmunidad adaptativa celular: es decir, las células B y T[40]. El grado de polarización que enfrenta la célula en última instancia, influirá sobre el sesgo que tomará la célula en lo tocante a conductas tan encontradas como lo son: crecimiento, diferenciación y apoptosis celular o en la regulación de la respuesta inflamatoria fungiendo como línea de defensa antimicrobiana. Es evidente que el paro de señalización provocado por los SCFA, trastorna la inmunidad del paciente que los produce en su organismo en cantidades mMs. Sea en ratas que en humanos, el butirrato inhibe la secreción del IFNγ a concentraciones de 1-2mM y se aumenta la producción de la IL-10 en linfocitos activados con Concavalina A[41]. El ácido butírrico y sus derivados son capaces de inactivar células T cebadas[42] o de inducir estado de anergia en células con perfil Th1[43]. Investigaciones conducidas en células monocíticas de la sangre periférica en humanos has demostrado que si se tratan con butirrato se induce la apoptosis de éstas en forma directamente dependiente de la dosis y relacionada con modificaciones en la histona H1 de la cromatina[44].

Los efectos inhibitorios anotados se observan a concentraciones mMs que son comunes en el líquido crevicular de individuos con enfermedad periodontal (véase cita 25) y además es ampliamente reconocido que los SCFA penetran las membranas celulares fácilmente[45]. La proximidad además de un abundante sistema venoso en el tejido conectivo de la encía, abre el acceso a la circulación sistémica de productos citotóxicos a concentraciones con potencial inhibitorio celular, sea por difusión a través de la pared venosa o por acceso directo en casos con abundante destrucción tisular. La presencia de SCFAs en circulación sin que hayan sido procesados por el hígado, como sucede con los SCFA que se producen normalmente en el colon, es un problema de señalar y de incluir en el capítulo sobre la repercusión sistema de los problemas periodontales y aparte del problema endotoxémico o de migración bacteriana pura y sencilla. Todos estos eventos tienen un riesgo conocido y

---

[40] Egwudeagu, C.E., Yu, C.R., Zhang, M., Mahdi, R.M., Kim, S.J., Gery, I., 2002. Suppressors of cytokine signaling proteins are differentially expressed in Th1 and Th2 cells: implications for Th cell lineage commitment and maintenance. *J. Immunol.* **168**, 3181–3187.

[41] Nancey, S., Bienvenu, J., Coffin, B., Andre, F., Descos, L., Flourie, B., 2002. Butyrate strongly inhibits in vitro stimulated release of cytokines in blood. *Dig. Dis. Sci*. **47**, 921–928.

[42] Soderberg, L.S.F., Boger, S., Fifer, E.K., Gilbert, K.M., 2004.
Macrophage production of inflammatory mediators is potently inhibited by a butyric acid derivative demonstrated to inactivate antigen-stimulated T cells. *Int. Immunopharmacol*. **4**, 1231–1239.

[43] Jackson, S.K., Deloose, A., Gilbert, K.M., 2002. The ability of antigen, but not interleukin-2, to promote n-butyrate-induced T helper 1 cell anergy is associated with increased expression and altered association patterns of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Immunology* **106**, 486–495.

[44] Sourlingas, T.G., Tsapali, D.S., Kaldis, A.D., Sekeri-Pataryas, K.E., 2001. Hisotone deacetylase inhibitors induce apoptosis in peripheral blood lymphocytes along with histone H4 acetylation and the expression of the linker histone variant, H1. *Eur. J. Cell. Biol*. **80**, 726–732.

[45] NOBUHIRO TAKAHASHI, TAKUICHI SATO, AND TADASHI YAMADA Metabolic Pathways for Cytotoxic End Product Formation from Glutamate- and Aspartate-Containing Peptides by *Porphyromonas gingivalis JOURNAL OF BACTERIOLOGY,* Sept. 2000, p. 4704–4710

cada vez más estudiado en exponer a los pacientes con problemas periodontales a enfermedades degenerativas y cardiovasculares.

Normalmente en la circulación portal el butirrato se mantiene a niveles de 0.04mM y excepcionalmente en sujetos puestos a dietas de alto contenido en fibra, puede llegar hasta 0.2mM en el plasma; niveles a los cuales más bien pueden tener un efecto sobre la IL10 y la relación que tiene esa citocina con los macrófagos y el perfil Th2. En suma, esos niveles pueden ser levemente estimulatorios (véase cita 28).

Desafortunadamente no se ha cuantificado los niveles en plasma de SCFAs en individuos con enfermedad periodontal, pero si hay estudios sobre el efecto que pueden tener sobre los queratinocitos de la bolsa y los fibroblastos con perfil inflamatorio provenientes del tejido de una encía enferma. Los queratinocitos se inhiben y los fibroblastos entran en apoptosis, mientras que los fibroblastos normales son resistentes a dicho efecto.

No obstante se puede intuir cuáles son los efectos de relieve de los SCFA al estudiar la distribución de receptores acoplados a la proteína G, por ser ligandos de tales receptores. Estudios sobre los receptores GPR41 y GPR43, los localizan en el sistema hematopoyético principalmente y el GPR43 relacionado íntimamente con leucocitos PMNs. Sea el acetato, propionato y butirrato se ligan al GPR43 con potencia similar. Por lo que el potencial de los SCFAs en influir sea en los PMNs y provocar trastornos relacionados con excesiva acumulación de neutrófilos o en la inhibición de los elementos de la inmunidad adaptativa (como se indica en párrafos anteriores) parece estar bien establecido.

Sin embargo sobre el receptor GPR41 cuya distribución es más difusa en ganglios, bazo, médula y algunos órganos, el acetato tiene 100 veces menos efecto que el propionato y butirrato. Lo anterior está relacionado con la amplia utilización del acetato en la fisiología de la reacciones del metabolismo central e intermedio y en la acetilación de histonas (véase cita 32), entre otras. Por esa razón la concentración de acetato en el plasma es mucho más elevada en función de su papel fisiológico en el organismo: 100 a 150 μM para el acetato, 4 a 5 μM para el propionato, y 1 a 3 μM para el butirrato[46].

Los efectos tópicos de los SCFAs son menos alarmantes y perfectamente capaces de agravar la brecha epitelial y sostenerla en forma indefinida. Si bien a veces, ante la vista de una ulceración en piel que se mantiene abierta hasta por décadas, la mayor parte de la gente se horroriza, nadie se perturba ante la posibilidad de tener una peor fuente de emanación de productos citotóxicos escondida en al boca. La brecha se perpetúa al comprometerse la viabilidad del epitelio con dosis crecientes de SCFAs en el líquido crevicular (provenientes de caries o enfermedad periodontal), llegando a provocar apoptosis masiva y hasta necrosis

[46] Emmanuel Le Poul, Ce´cile Loison, Sofie Struyf, Jean-Yves Springael, Vincent Lannoy, Marie-Eve Decobecq, Ste´phane Brezillon, Vincent Dupriez, Gilbert Vassart, Jo Van Damme, Marc Parmentier, and Michel DetheuxFunctional Characterization of Human Receptors for Short Chain Fatty Acids and Their Role in Polymorphonuclear Cell Activation *The Journal of Biological Chemistry* Vol. **278**, No. 28, Issue of July 11, pp. 25481–25489, 2003

del epitelio, con dosis muy altas[47]. Mientras que la proliferación de los fibroblastos seguramente se afecta a concentraciones milimolares, algunos estudios, pero no todos, han demostrado que la adherencia fibroblástica (paso determinante para obtener una cicatrización normal en vivo) se afecta a concentraciones milimolares en los fibroblastos del ligamento periodontal. Esta evidencia refuerza el concepto sobre de cicatrización en el periodonto en estos casos[48].

Las ulceraciones de la piel, asemejan mucho al problema periodontal y producen igualmente los SCFAs principalmente a cargo de microorganismos anaeróbicos. Pero a pesar de que según Bowler el contenido de endotoxinas en una herida poblada con bacterias anaerobias es extremadamente alto y de que las endotoxinas son las causantes de shock séptico, la posibilidad de que se observe episodios endotoxémicos sistémicos con shock séptico en casos de heridas contaminadas que sanan lentamente es muy reducida. Un mecanismo innato defiende a los portadores de estas lesiones del shock séptico[49].

Sin embrago potencialmente pueden existir interacciones de las endotoxinas con virtualmente todos los componentes del sistema inmune celular, innato y adaptativo. Estas deben de ser tomadas en cuenta a la hora de valorar el daño que pueden causar las endotoxinas en los tejidos de una herida crónica y la interactuación con el sistema adaptativo que se establece desde el ambiente de la herida, a través de las células dendríticas. Los neutrófilos son muy sensibles a las endotoxinas y se acoplan con éstas. Las endotoxinas son estimulantes hacia los neutrófilos y se produce una intensificación de su actividad fagocítica. También conducen a una activación de las moléculas de adherencia celular que median en completar ataduras entre neutrófilo-neutrófilo, neutrófilo-a-células endoteliales y neutrófilo-a-tejidos, causando inflamación local y aumento de la permeabilidad vascular[50]. A nivel de inmunidad adaptativa los LPS también son estimulantes de los linfocitos, causando proliferación de las células-B y producción de anticuerpos, activación de la secreción de citocinas por células-T y atenuación de las células supresoras-T[51]. Muy conocido es el enlazamiento con el linaje de células monocito/macrófago las cuales expresan el receptor CD14[52]. En circulación, los LPS se

---

[47] Barbara C. Sorkin, Richard Niederman (1998) Short chain carboxylic acids decrease human gingival keratinocyte proliferation and increase apoptosis and necrosis *Journal of Clinical Periodontology* **25** (4) , 311–315

[48] Eftimiadi C, Valente S, Mangiante S, Mangiante PE, Niederman R. Short chain fatty acids produced by anaerobic bacteria inhibit adhesion and proliferation of periodontal ligament fibroblasts. inerva Stomatol 1993;42:481–5.

[49] Bowler PG, Davies BJ, Delargy H. The significance of bacterial endotoxin in wounds and wound dressings. Second Conference of the International Endotoxin Society (poster presentation). 1992 Aug 17-20; Vienna, Austria.

[50] Glauser M; Zanetti G; Baumgartner J, and Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet. 1991; 338:732-736.

[51] Rietschel E; Holst O; Brade L; Muller-Loennies S; Mamat U;Zahringer U, and Beckmann F. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. Curr Top Microbiol Immunol. 1996; 216:39-81.

[52] Remick D. Applied molecular biology of sepsis. J Crit Care. 1995; 10(4):198-212.

vinculan a un factor sérico protéico o ligando, LBP, paso previo a la ligazón con el receptor CD14. Activado el receptor, se estimula la secreción de una miríada de citocinas, pro y anti-inflamatorias que incluyen las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), el inhibidor de la migración de macrófagos y el factor de necrosis tumoral TNF. Tan es así que si experimentalmente se inhibe la ligazón del complejo LBP/LPS a los monocitos, la acción de las endotoxinas se bloquea. Los factores de secreción TNF, la IL.1 y IL-6 producidas por la ligazón del receptor CD14, estimulan subsiguientemente a otras células portadoras del receptor y se intensifica de esa manera la respuesta del huésped a los LPS[53].

Debe sumarse la diversidad de ácidos grasos volátiles que se pueden aislar en las úlceras crónicas; estos incluyen: butirrato, acetato, succinato, isovalerato, isocaproato y *n*-caproato. Según Bowler el característico mal olor de las heridas crónicas es debido a la volatilidad de estos ácidos grasos[54]. Estos ácidos grasos volátiles interfieren en la correcta secuencia del proceso de cicatrización y en la compleja interacción y diálogos entre célula/célula y célula/matriz que aseguran la consecución del proceso de cicatrización. Mientras que se entroniza en las heridas crónicas el período inflamatorio, y en consecuencia se produce una matriz extracelular defectuosa y se detiene la re-epitelización[55],[56].

\

El efecto inhibitorio es generalizado a todas células involucradas en el proceso de reparación tisular. Puede entenderse como una diferenciación celular, que puede avanzar hasta el paro del ciclo celular e inclusive culminar en la apoptosis, o muerte programada celular en algunos tipos de célula. El paro del ciclo celular es en la fase G0/G1 principalmente pero que el ciclo puede detenerse también en la fase G2/M[57],[58],[59],[60],[61].

---

53 Ulevitch R and Tobias P. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. Ann Rev Immonol. 1995;13:437-457.

54 Bowler PG, Davies BJ, Jones SA. Microbial involvement in chronic wound malodour. *J Wound Care* 1999;*8*:216–8.

55 Herrick SE, Sloan P, McGurk M, Freak L, McCollum CN, Ferguson MW. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. Am J Pathol 1992;141:1085–95.

56 Corey M. Stanley, Yao Wang, Sanjay Pal,Robert J. Klebe, Lawrence B. Harkless,§ Xiaoping Xu,Zhihua Chen, and Bjorn Steffensen Fibronectin Fragmentation Is a Feature of Periodontal Disease Sites and Diabetic Foot and Leg Wounds and Modifies Cell Behavior *Journal of Periodontology* 2008, Vol. **79**, No. 5, Pages 861-875

57 Barnard JA, Warwick G. Butyrate rapidly induces growth inhibition and differentiation in HT-29 cells. Cell Growth Differ 1993;4:495–501.

58Heerdt BG, Houston MA, Augenlicht LH. Short-chain fatty acid initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. Cell Growth Differ 1997;8:523–32.

59 Yamada K, Sasaki M, Kimura G. Effect of sodium butyrate on actin distribution in rat 3Y1 fibroblasts in monolayer culture. J Cell Physiol 1985;125:235–42.

60Janson W, Brandner G, Siegel J. Butyrate modulates DNA-damageinduced p53 response by induction of p53-independent differentiation and apoptosis. Oncogene 1997;15:1395–406.

61 Jeng JH, Chan CP, Ho YS, Lan WH, Hsieh CC, Chang MC. Effects of butyrate and propionate on the adhesion, growth, cell cycle kinetics, and protein synthesis of cultured human gingival fibroblasts.J Periodontol 1999;70:1435–42

Varias investigaciones han demostrado claramente que los SCFA incluyendo el butirrato y el propionato, inhiben la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales a concentraciones de 1mM o menores[62],[63],[64],[65] así como las citocinas circulantes (véase cita 32).

Entre los extremos anteriormente apuntados tenemos también la posibilidad de que ciertos estímulos diferencien a los fibroblastos hacia otros linajes de células como los adipocitos[66], o también las transiciones epitelio-mesenquimales y el ocasional origen epitelial[67] de los fibroblastos en ciertas afecciones fibróticas. Lo que quiere decir que el fibroblasto no tiene un único origen hematopoyético en la medula ósea y entrevé que los fibroblastos adultos son una línea celular de sorprendente plasticidad y de captar estímulos cruzados por señales que originalmente se creían destinadas a las solas células morfogenéticas embrionales (señales migratorias especiales). Como también reciben señales de tipo inflamatorio y que inducen las transiciones celulares anteriormente señaladas, al recibir recíprocamente las células mesenquimales los mismos estímulos, lo que en cierta manera borra la separación nítida entre fibroblastos de origen hematopoyético y células mesenquimales de la morfogénesis en el embrión en desarrollo.

Es de relieve además el hecho que los fluidos que se recuperan de una herida crónica tiene todo el potencial de causar inmunosupresión en el individuo si los factores solubles que contiene llegasen a la circulación sistémica. Experimentos con fluido recuperado de heridas en curso de cicatrización del décimo día, demuestran que si se inyectan por vía endovenosa a ratas a las cuales se les provocó peritonitis por ligadura de ciego y perforación por puntura inmediatamente después de ser operadas, mostraron una inhibición mitogénica de linfocitos tímicos y mortandad más alta que los controles[68]. Fluido recuperado de úlceras varicosas tienen efecto inhibidor sobre la proliferación de fibroblastos dérmicos y de células endoteliales (p=008) de pequeños vasos (p=0.03). El efecto es posible eliminarlo

---

[62] Galfi P, Neogrady S, Kutas F, Versegyhazy T. Influence of sodium butyrate on HeLa cell morphology and proliferation. Life Sci 1985;37:2257–68.

[63] Pollanen MT, Overman DO, Salonen JI. Bacterial metabolites sodium butyrate and propionate inhibit epithelial cell growth in vitro. *J Periodontal Res* 1997;**32**:326–34.

[64] Tse CS, Williams DM. Inhibition of human endothelial cell proliferation in vitro in response to n-butyrate and propionate. *J Periodontal Res* 1992;**27**:506–10.

[65] Ginsburg E, Salomon D, Sreevalsan T, Freese E. Growth inhibition and morphological changes caused by lipophilic acids in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci* USA 1973;**70**:2457–61.

[66] Toscani A, Soprano DR, Soprano KJ. Sodium butyrate in combination with insulin or dexamethasone can terminally differentiate actively proliferating Swiss 3T3 cells into adipocytes.
J Biol Chem 1990;**265**:5722–30

[67] 84. Iwano M, Plieth D, Danoff T, et al. Evidence that fibroblast derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002 Aug;**110**: 341-50

[68] Lazarou SA, Barbul A, Wasserkrug HL, Efron G. The wound is a possible source of posttraumatic immunosuppression. *Arch Surg.* 1989 Dec;**124**(12):1429-31.

calentando el fluido a 100⁰ C pero no a 56⁰ C y se puede fraccionar a un componente activo de peso molecular <30 kd (p=0.028)[69],[70].

En suma se establece un curioso estado patológico equilibrado que compone el ambiente de la herida crónica y una defensa del portador a la infección que pueda albergar la herida. Por eso existen varios enfoques, todos parciales que no dan cuenta a cabalidad de la fisiopatología de estas heridas. El más reciente, es el enfoque de la Colonización Crítica que está a caballo entre el enfoque Microbiológico Cuantitativo y Cualitativo[71]. El autor de la presente monografía publicará 3 artículos sobre el tema al cual se remite el lector en caso de que tenga interés en conocer a fondo el tema. Solamente se dirá que el enfoque de Colonización Crítica habla de niveles de colonización de bacterias en la herida que la convierten en una herida que no responde a tratamiento sin que exista infección clínica manifiesta de herida ni mucho menos sistémica.

Al leer estos párrafos, el odontólogo podrá identificar los problemas del periodonto en términos de cicatrización y como se asemejan a los de una herida crónica. También es notorio como los distintos investigadores de disciplinas variadas que han estudiado las heridas crónicas, hacen referencia en muchos casos indistintamente a ambos temas habitualmente. Mucho del conocimiento que se ha acumulado sobre los trastornos causados por anaerobios en heridas proviene de estudios periodontales[72],[73]. Finalmente es interesante notar los horizontes que diente y mucosas añaden a la problemática, en el sentido que la presencia de tejidos tan delicados como el cemento y ligamento necesitan de una señalización precisa para culminar en una restitución competente de la sujeción del diente. Las implicaciones son capitales y debiera de anteponerse como meta en las intervenciones reparativas, el restablecer la función del periodonto hasta donde sea posible induciendo su regeneración. Cuando sea imprescindible la remoción del cemento y ligamento para fines protésicos, los tejidos debieran de ser protegidos (véase recomendaciones con métodos fisiológicos) antes y después del procedimiento para inducir el mejor empalme de epitelio con tejido conectivo; es decir la mejor cicatrización fibrosa posible (véase cita 9)[74].

Prevalencia según el punto de vista inmunológico.–
El hecho de que la enfermedad periodontal recrudezca en los años de la edad madura es inquietante. De no ser la naturaleza del trastorno un padecimiento crónico, como arriba se

---

[69]Brian Bucalo, MD; William H. Eaglstein, MD; Vincent Falanga, MD Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid Wound Repair and Wound Repair and Regeneration Volume **1** Issue 3 Page 181-186, July 1993

[70] Hee-Young Park, PhD, Karen Shon, Tania Phillips, MD, The Effect of Heat on the Inhibitory Effects of Chronic Wound Fluid on Fibroblasts in vitro Wounds **10**(6):189-192, 1998

[71] Richard White, PhD, MBiol *and* Keith F Cutting, MSc, RN, DipN, Cert Ed Critical Colonization—The Concept Under Scrutiny *Touch briefing*s 2007 http://www.touchbriefings.com/pdf/2928/cutting.pdf

[72] Pollanen MT, Overman DO, Salonen JI. Bacterial metabolites sodium butyrate and propionate inhibit epithelial cell growth in vitro. J Periodontal Res 1997;32:326–34

[73] Tse CS, Williams DM. Inhibition of human endothelial cell proliferation in vitro in response to n-butyrate and propionate. J Periodontal Res 1992;27:506–10.

[74]. Polson AM The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. *J Clin Periodontol.* 1986 Nov;**13**(10):995-9

describe, los tratamientos en edades más tempranas debieran de dar buena cuenta del problema y nunca reaparecer el trastorno.

Aún si las estadísticas muestran un discreto mejoramiento en la prevalencia de la enfermedad periodontal en sujetos <50 años, las mismas estadísticas confirman la recrudescencia después de esa edad[75].

Visto desde un punto de vista inmunológico el problema, bien puede adscribirse la mejora en edad jóvenes al mejoramiento de las condiciones generales y de mejor defensa inmunitaria en las encías y periodonto. La recrudescencia que se observa en la edad madura, puede suceder por la baja en defensas inmunitarias reconocida en los adultos mayores y que es variable según el genotipo. Es un genotipo que no responde a simple parámetros mendelianos y sin prevalecer ante los factores microambientales. Desenvuelve un papel importante en enfermedades crónicas con trasfondo inflamatorio multifactorial: o es decir que no dependen de un solo gen. En estos casos es más generalizado padecer el riesgo de desarrollar la enfermedad y no de estar indefectiblemente destinados a padecer la enfermedad. O mejor, la predisposición no significa que se manifestará la enfermedad.

En enfermedades multifactoriales, la interacción entre genes y ambiente es sutil y compleja. Varios genes que son susceptibles modulan el efecto de los riesgos microambientales y establecen si el evento patológico será verosímil y tiene rasgos para expresar signos clínicos, en mayor o menor medida. Es especialmente cierto lo anterior cuando el evento patológico se desenvuelve en un medio dominado por la secreción de citocinas inflamatorias siendo ellas mismas por el contrario factores de modificación genética.

Los microambientes complejos y los múltiples factores que componen la enfermedad periodontal y la fuerte mediación citocínica que interviene intracelularmente, ciertamente se presta como ejemplo de lo que sucede con individuos más propensos a la inflamación durante la baja en defensas inmunitarias de la tercera edad, para que durante esos años se observen más sujetos con el trastorno y proclives a perder más piezas dentarias por la respuesta más severa que montan estos sujetos.

Estas variaciones individuales no dependen de defectos genéticos primarios si no son debidas a polimorfismos nucleotidicos singulares o (SNPs single nucleotide polymorphisms). Estos polimorfismos se heredan en bloque y en el mismo cromosoma con frecuencia mayor a lo aleatorio, y son conocidos como desequilibrios de enlace. El polimorfismo genético es un tipo de mutación monogénica, en el que se produce la sustitución de un par de bases nitrogenadas por otro par distinto. Los grupos de SNP coheredados en el mismo cromosoma se conocen haplotipos y son identificables con marcadores tipo SNP.

Por ejemplo en lo relativo a los polimorfismos del gen Il-1 es posible evidenciar que ciertos haplotipos producen más Il-1α en el líquido crevicular. El desequilibrio de enlace hace más proclives a estos sujetos de padecer problemas periodontales. Shirodaria ha reportado que

---

[75] G. Rutger Persson What has ageing to do with periodontal health and disease? International Dental Journal (2006) **56**, 240-249

en pacientes con periodontitis y siendo portadores del haplotipo IL-1A(−899) alelo 2, se observa mayores niveles de Il-1α respecto de los portadores homocigotas del alelo 1[76]. En donadores de sangre sanos homocigotas del aplotipo IL-1A(−899) alelo 2, exhibieron mayores niveles plasmáticos de IL-1α que en los heterocigotos de haplotipo IL-1A(−899) alelo 2 (p 0.008) y de los homocigotas con el alelo 1 (p 0,02)[77]. El polimorfismo puede estar localizado también en el gen IL-B *locus* +3953, en relación con la secreción de IL-1β o puede estar relacionado con ambos genes[78].

La recrudescencia en adultos mayores es más plausible ante el fenómeno de invasión y supervivencia del patógeno en el ámbito intracelular. Tal presencia en conjunto con el avivamiento citocínico de los sujetos con polimorfismo y sensibilidad a la IL-1α y IL-1β, establece las bases de una enfermedad crónica de difícil resolución y que se manifiesta con períodos de activación y remisión.

En el otro extremo un estudio sobre le polimorfismo del receptor FcγR y de la interleucina pro-inflamatoria Il-6, asocia esta variante genética con mayor presencia de periodontopáticos en las bolsas de sujetos con periodontitis agresiva juvenil. Presencia que se mantiene independientemente de edad, fumado, etnia y severidad de la enfermedad. La susceptibilidad individual puede disparar el momento de invasión del epitelio de unión por parte del patógeno, siendo este un punto cardinal y factor disparador de la apertura de la brecha epitelio/mesenquimal y el desenlace de los trastornos subsiguientes los cuales pueden hasta prolongarse por la entera vida del individuo.

La IL-6 es posible detectarla en las células endoteliales, fibroblastos y macrófagos de personas con periodontitis pero no en células de sujetos sanos. Sujetos homocigotas del alelo G en posición (−174) de la región promotora muestran un aumento en la concentración de la IL-6 y respuesta acrecentada a la los LPS. También es posible vincular el polimorfismo a mayor presencia de periodontopáticos. Por sí mismos los patógenos son capaces de estimular la IL-6 y actuar sobre individuos que poseen células cebadas debilitadas por el hiper-estímulo y permiten la penetración del patógeno.

Por cuanto el receptor FcγR, existe el polimorfismo FcγRIIIb NA1 y en este genotipo también es posible cuantificar mayor cantidades de patógenos en las bolsas periodontales. Los neutrófilos reconocen las bacterias opzonizadas por las Igs por medio del FcR y la ligazón desencadena las funciones efectoras fagocitarias. La isoforma NA2 del alotipo FcγRIIIB muestra baja afinidad para el inmuno-complejo con la IgG3 y por ende

---

[76]Shirodaria S, Smith J, McKay IJ, Kennett CN, Hughes FJ. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alphaprotein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* 2000;**79**:1864 –9.
[77]Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals.
Eur Cytokine Netw 2000;**11**:251–5.
[78]VALDERRAMA G, VIJANDE F, ESCRIBANO JM, GARRIDO-PERTIERRA A, BASCONES A El polimorfismo de la IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica. Una revisión de la literatura (II) *Implantol.* 2005; **17**, 3: 157-163.

debilitación de la fagocitosis, factor que puede auspiciar la invasión epitelial por parte del patógeno[79].

El hecho que sujetos con periodontitis agresiva y crónica comparten polimorfismos que no se pueden diferenciar entre sí para determinar cuál es atribuible a la enfermedad agresiva y cual a la enfermedad crónica, pero que sí se diferencian ambos de los genotipos de individuos normales libres de enfermedad, esclarece que no se han desarrollado los marcadores idóneos para la identificación clínica de los sujetos riesgo. No obstante la diferencia entre sujetos proclives de ambos tipos de enfermedad respecto de los sanos, es estadísticamente significativa[80]. Se establece entonces que el polimorfismo crea un riesgo para padecer de periodontitis en general. Claramente intervienen co-factores en cuanto a acrecentar el riesgo de padecer de enfermedad periodontal aparte del tabaco, pero estos todavía quedan por ser identificados. Los polimorfismos se expresan regularmente en los fumadores, pero no siempre en los no fumadores[81],[82],[83].

Las consideraciones anteriores no atañen a los pacientes con Neutropenia y Agranulocitosis, Hiper IgE, Deficiencia de Adherencia de Granulocitos tipo 1 y 2, Síndrome de Chediak-Shigasi, Síndrome de Papillon-LèFevre, Síndrome Haim Munk, Agranulosis Específica, Hiperqueratosis Palmo/Plantar, Periodontitis Pre-puberal No-sindrómica y Granulomatosis Crónica, todos claros defectos genéticos primarios o polimorfismos alélicos más claramente identificables y que condenan al padecimiento de la enfermedad, con mayor o menor severidad.

Así es que ante tal complejidad del cuadro genético y los múltiples factores microambientales que inciden en la manifestación clínica de la enfermedad, es necesario guardar cautela ante las estadísticas y juzgar la prevalencia de acuerdo al definitivo éxito que el individuo puede cosechar durante su vida en la conservación de sus piezas dentales.

Recomendaciones que son aconsejables según el proceso de cicatrización

Odontología general.—
El ORACTIL es muy útil para facilitar los procedimientos comunes en las partes blandas y duras de la cavidad oral. En especial es el método que asegura que las extracciones evolucionen con inflamación mínima y evitando el sufrimiento pos-extracción y los grandes edemas inflamatorios. La cicatrización mucosa y conectiva sobre el alvéolo es rápida y con protección del coágulo. Se evitan los alvéolos expuestos por largo tiempo y la

---

[79]L. Nibali, D.R. Ready, M. Parkar, P.M. Brett, M. Wilson3, M.S. Tonetti4, and G.S. Griffiths Gene Polymorphisms and the Prevalence of Key Periodontal Pathogens *J Dent Res* **86**(5):416-420, 2007

[80] P.M. Brett1, P. Zygogianni, G.S. Griffiths, M. Tomaz, M. Parkar, F. D'Aiuto, and M.Tonetti Functional Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis *J Dent Res* 84(**12**):1149-1153, 2005

[81]Cullinan MP,Westerman B, Hamlet SM, Palmer J E. Faddy MJ, Lang NP, Seymour GJ. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol* 2001; **28**:1137-44.

[82]Meisel P, Siegemund A, Grimm R, Herrmann FH, John U,Schwahn C, Kocher T. The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population based ship study. *J Dent Res* 2003; **83** (3): 189-93. Meisel P, Siegemund A, Grimm R, Herrmann FH, John U,

[83]Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 2004; **75**: 236-42.

osteítis alveolar. La similitud entre cicatrización en piel y la reparación de un alvéolo, es asombrosa. Al faltar el diente, el coágulo semeja a las costras en excoriaciones y heridas superficiales en piel que tiene una función de atrapar y entregar varios factores de crecimiento. La saliva con su contenido de factor de crecimiento epidérmico EGF sin embargo, hace que la epitelización sea rápida y más veloz que en piel. Lo anterior contrasta con la duración del cierre de un alvéolo sin el uso de ORACTIL, proceso que a veces cursa con el alvéolo abierto y pude durar un mes abundante. ORACTIL es el primer producto que pone al alcance un efecto reparador en la cavidad oral y posibilitando que el alvéolo se cubra y cicatrice correctamente.

Puede ser determinante en pulpitis reversible para la recuperación del diente hasta que sea posible la reparación de la cavidad dentinal. Obturada la cavidad coronal, puede ayudar a reducir la denudación dentinal por la correcta señalización que se produce en los tejidos periodontales y a recobrar la cobertura de la exposición con tejidos blandos reparadores.

En el cuidado general ayuda a disminuir la placa y facilita las limpiezas mecánicas periódicas. Excelente en inducir un flujo de saliva fisiológico y disminuir las caries por boca seca.

El uso habitual de ORACTIL disminuye marcadamente los problemas de estomatitis y aftas. Fortalece las encías y disminuye el sangrado. Oractil es excelente para el mal aliento al regular los microambientes anaeróbicos de los surcos y ranuras interpapilares en la lengua posterior..

En comisuras maltratadas puede usarse con MAXHEAL gel, como también el herpes labial .

Enfermedad periodontal.—
Entre los estudios que anteceden a la introducción de ORACTIL se encuentra: ***El MAXHEAL® en el tratamiento quirúrgico periodontal. Estudio de Casos y Controles (Gutiérrez y Zárate, ULACIT 2001) .*** A inicios de la década, en el comercio se conocía MAXHEAL Solución, como única presentación. La solución contiene el búfer base con el cual se compone ORACTIL.

El estudio de 20 casos y 19 controles, fueron tratados con cirugía solamente los controles y con cirugía más el búfer los casos. A los 3 meses, el número de bolsas que se eliminaron con la combinación cirugía + búfer, de 415 al inicio, desaparecieron 392 y permanecieron 23 y ningún caso que diera señales de recidiva. En los controles tratados con cirugía, de 423 al inicio se podían identificar 260 bolsas y algunos casos con tendencia a la recidiva.

Los resultados confirman el resultado en los tejidos periodontales cuando se controlan los microambientes y se induce una correcta señalización en la matriz extracelular y en especial, que dicha señalización tiene lugar aún en la presencia de cirugía, efecto que la así llamada, “cirugía de regeneración” no puede logar por sí sola (véase pág. 6).

En el año 2003 (Prati Unibo), en la Universidad de Bolonia , Italia se trataron 5 casos de reducciones graves de sujeción y pérdida radicular y ósea con amputación de la raíz y

tratamiento de endodoncia, protegiendo el campo quirúrgico con un hidrogel similar al ORACTIL. Los cinco casos cursaron magníficamente en el pos-operatorio y con muy buena cicatrización. Al 3r mes, todos los casos manifestaron una franca recuperación de la cresta ósea alveolar.

El significado de estos hallazgos, de primero llama la atención sobre las posibilidades del manejo conservador en la recuperación de dientes naturales, aún si deben ser tratados con endodoncia. Lo anterior es posible en virtud de un agente terapéutico que logra la justa señalización en los tejidos de la intervención y como los resguarda de infección, incluso con una sola aplicación transoperatoria como fue en el estudio citado. En estas condiciones, la recuperación de hueso es notable, probablemente en vista de una estimulación cementoblástica y de elementos celulares multipotenciales del ligamento y regeneración del mismo. Muy probablemente estos resultados no tienen precedentes en la literatura científica mundial ya que prescinden de los métodos guiados de regeneración y no necesita interrumpir el diálogo entre epitelio y matriz extracelular y la migración apical que más bien estimula. El método además, prescinde de todo tipo de mediador osteoblástico polipeptídico, células o de modificador de respuesta a superficies desmineralizadas y aún así la recuperación de hueso y ligamento es notable y fisiológica. Prefiere y obtiene un mejor resultado con la estimulación bioquímica[84].

En forma destacada, ORACTIL está indicado en casos de periodontitis, sea que se traten conservadoramente o con cirugía. En los casos de pérdidas graves radiculares y de sujeción, es perfectamente posible conservar el diente como arriba se describe. El producto puede utilizarse como preparación a la intervención y luego indefinidamente, para el mantenimiento y en sustitución de los enjuagues bucales.

Periimplantitis.–

La creciente demanda por reponer piezas dentarias perdidas ha establecido creciente interés por conocer a fondo los problemas relacionados con la osteointegración en la interfaz entre prótesis y hueso sin interposición de tejido conectivo para evitar el establecimiento de una barrera fiborsa entre prótesis y hueso. Externamente a la zona de osteointegración se forma al mismo tiempo una cicatrización fibrosa que rodea al implante y que suplanta la función del ligamento periodontal y cemento. Al no existir efecto cementoblástico, el seudoligamento en teoría debiera de señalizar en modalidad piezoeléctrica la regeneración de hueso como sucede normalmente con el ligamento normal. Por esa razón algunos autores denominan esta función como integración “fibro-ósea”. No obstante esta barrera es la culminación de un proceso de cicatrización que si no está señalizado para emprender la regeneración, simplemente produce una cicatriz fibrosa.

Lo anterior significa que los implantes dentarios deben de integrarse sin contar con los beneficios del poder regenerativo del cemento y el ligamento. Por esa razón, si bien la longevidad de los implantes es buena a plazos entre 15 y 20 años, nunca son comparables a las de la dentadura normal. Dientes que están rodeados de tejido periodontal sano

---

[84] V.P. TERRANOVA, M. JENDRESEN, and F. YOUNG. Healing, Regeneration, and Repair: Prospectus for New Dental Treatment *Adv Dent Res* **3**(l):69-79, May, 1989

sobreviven >50 años. Si el tejido está comprometido por procesos de periodontitis las piezas con buen mantenimiento pueden sobrevivir en un 92 -93%. Muy parecida es la supervivencia de dientes comprometidos por problemas endodónticos y tratados adecuadamente. La supervivencia de implantes orales a 10 años varía entre un 82% y 94%[85].
Cuando se procede a insertar un implante debe de seguir la formación de una interfaz que se forma entre epitelio de unión y superficie de la prótesis. Esta vez por el contrario, la superficie dura atraviesa la mucosa de arriba hacia abajo; el opuesto de la dentición. Sin embargo el proceso debe de culminar en una bolsa o un *neosulcus*. Es decir el epitelio se polariza y busca migrar apicalmente para encontrar tejido conectivo y sellar la brecha. O mejor, busca matriz extracelular con la cual establecerá un diálogo y sellará la brecha si la matriz es de buena calidad y ha recibido la justa señalización.

Los que optan la regeneración orientada para el tratamiento de procesos de periodontitis, buscan exactamente dilatar el empalme del epitelio con el tejido conectivo por el mayor intervalo posible, interponiendo membranas sintéticas o bio-degradables entre epitelio y tejido conectivo, buscando que se regenere la mayor cantidad de hueso a partir del cemento. No obstante el proceso es guiado por señalización redox que en presencia de problemas infecciosos no exactamente genera señales del tipo regenerativo. Por eso los resultados son mixtos con ese tipo de terapéutica[86].

Es claro que la bolsa, aún prístina, vuelve a colonizarse de periodontopáticos desde la primer semana del establecimiento de la neobolsa (Véase cita 21). Como también algunos han identificado 2 tipos de fallo del implante que manifiestan diferentes microbiotas asociadas. Los que fallan por infección manifiestan espiroquetas y bastoncillos móviles en un 42% y también *Peptostreptococcus micros, Fusobacterium*, bastoncillos entéricos gram negativos y levaduras. Lo anterior no es sorprendente al considerar que la causa más importante de la falla de integración es debido a la acumulación de placa[87],

Aquellos que fallan por trauma manifiestan morfotipos asociados con salud periodontal o sea predominantemente estreptococos[88].

Destaca además en la microbiota la presencia del Peptostrepcoccus micros y su poder de generar SCFAs. Solamente este hecho sin considerar la producción de proteasas por parte de los otros componentes de la microbiota, puede por sí solo paralizar el avance de la cicatrización y ser causante de que se dificulte la formación de la barrera fibrosa que sustituye al cemento y ligamento.

---

[85] Poul Holm-Pedersen Niklaus P. Lang Frauke Müller What are the longevities of teeth and oral implants *Clin. Oral Impl. Res.* **18** (Suppl. 3), 2007; 15–19
[86]R.M. Meffert Periodnontitis Vs. Periimplantitis
The Same Disease? The Same Treatment? *Crit Rev Oral Biol Med* **7**(3):278-291 (1996)
[87] A. Mombelli Microbiology of the failing implant *Adv Dent Res* **7**(2):202-206, *August, 1993*
[88] Rosenberg ES, Torosian JP, Slots. Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of osseointegrated implants. *J. Clin Oral Implants Res.* 1991 Jul-Sep;**2**(3):135-44.

Vista la longevidad comparativa de los implantes y los problemas apuntados que interfieren en su integración final, es evidente que existe espacio para mejorar los resultados siempre y cuando sea posible regular las condiciones que contribuyen a la formación de la placa periimplantar.

ORACTIL ejerce acción sobre lo siguiente:

1. Regula el pH y lo mantiene en 7 lo que ayuda disminuir la adherencia de los estreptococos.
2. Regula el Eh periimplantar y crea un ambiente donde no prosperan los anaerobios y se elimina la generación de SCFAs.
3. La señalización redox reactiva el ciclo celular y contribuye junto con la ausencia de los SCFAs a crear un proceso de cicatrización regenerativo.
4. Al equilibrarse la microbiota se establece un microambiente de periodonto sano y es posible ante la ausencia de patógenos reforzar la señalización de tipo regenerativo.
5. Contiene xilitol que en primer le da un sabor dulce agradable. Además modifica la virulencia del Streptococcus mutans[89] lo que le confiere propiedades anticariogénicas y tiene efecto demostrado *in vitro* sobre las biomembranas y ayuda a disolverlas[90]. Finalmente regula la inflamación por inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias inducidas por los LPS de la *Porphiromonas gingivalis*[91]

La exodoncia que precede a la implantación puede evolucionar idealmente cuando es tratada con ORACTIL. El producto ayuda a preservar el coágulo y señalizar el tejido conectivo para que la cobertura del alvéolo con epitelio sea la más expedita sin riesgo de exposición del hueso por largos períodos. El epitelio migra más rápidamente sobre una matriz extracelular bien preparada de la cual pueden emanar señales incluso de tipo morfogenéticas. La rápida cobertura con epitelio ayudada por el factor de crecimiento epitelial EGF presente en la saliva, la señalización y el acondicionamiento de la matriz extracelular aumentará los mensajes morfogenéticos dirigidos a la regeneración de hueso y aminorar la reabsorción pos-extracción que fortalece la plataforma ósea sobre la cual se asentará la implantación. Lo anterior aumentaría ulteriormente las probabilidades de longevidad de las implantaciones diferidas y acortar el intervalo de espera, siempre y cuando se verifique por imagen la buena recuperación ósea.

Además con este método se elimina el uso de antibióticos y antisépticos, muchos de los últimos con efecto citotóxico. El método emplea mecanismos enteramente fisiológicos.

El tratamiento debe de emplearse al menos una semana antes de la cirugía y luego por la entera duración de la vida del implante, en sustitución de enjuagues bucales.

---

[89] Trahan L. Xylitol: a review of its action on mutans streptococci and dental plaque--its clinical significance. Int Dent J.1995 Feb;**45**(1 Suppl 1):77-92.

[90]M.-C. BADET, Effect of xylitol on a model of oral biofilm Microbes and Oral Infections 3:30 PM-4:45 PM, Thursday, March 22, 2007 Ernest N. Morial Convention Center Exhibit Hall I2-J

[91]Su-Ji Han, So-Yeon Jeong, Yun-Ju Nam,1 Kyu-Ho Yang, Hoi-Soon Lim, and Jin Chung Xylitol Inhibits Inflammatory Cytokine Expression Induced by Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Nov. 2005, p. 1285–1291 Vol. **12**, No. 11

Ortodoncia.—
Existe un renovado interés sobre la mecanotransducción en vista de que se han detectado relaciones estrechas entre fuerzas aplicadas de compresión y tensión en algunos tejidos y la deformación que se produce en el aparato sensor de las células que transmiten información mecánica o “mecanosomas”. La información transmitida puede traducirse en cambios de la geometría de la región reguladora en 5 genes diana y alterar el fenotipo. Deformar tejido significa en última instancia deformar genes.

A finales del siglo XIX se aceptaba como saber común que los estímulos mecánicos son reguladores clave en biología. La ley de Wolff de 1892 describía que el hueso se remodela de acuerdo a los vectores de estrés que se le apliquen. Se vuelve a aceptar después de más de un siglo la mecanobiología y que existe la mecanotransducción y todo un cortejo de trastornos que pueden ocasionarse consecutivos a la naturaleza e intensidad de la fuerza que soporten los tejidos[92].

De esa manera cuando se aplican fuerzas de compresión y de tensión durante el movimiento ortodóntico dental, los tejidos periodontales responden al estrés con remodelaciones que involucran a muchos tipos de células y que desempeñan papeles importantes y variados. Se incluyen los fibroblastos del ligamento, osteoblastos, cementoblastos, células vasculares y células hematopoyéticas. Pero en particular los osteocitos y osteoblastos tienen importancia destacada en fungir como células receptoras de estímulos mecánicos. Por lo que en general, es aceptado que la aplicación de fuerzas ligeras produce resorción directa de hueso y fuerzas intensas produce isquemia local, hialinización y focos de muerte celular con hiperemia compensatoria en el ligamento periodontal [93]. También existe un lapso de tardanza (“*functio laesa”* de los signos inflamatorios) para que inicie el movimiento ortodóntico del diente y que dura hasta que aparezcan células fagocíticas gigantes multinucleares (resistentes al tartrato y fosfatasa +) no totalmente maduras en la zonas adyacentes a los focos necróticos del ligamento y osteoclastos que migran al hueso y cemento subyacentes. Estas células fagocitarias aclaran los despojos de tejido muerto o de remodelación de hueso, y su presencia parece indicar que algún tipo de sufrimiento antecede al movimiento ortodóntico, ya que la tardanza se manifiesta regularmente[94]. Más notable es la deposición de cemento nuevo y dentina secundaria pulpal que precede al inicio del movimiento ortodóntico del diente, lo que hace sospechar que los efectos de la mecanotransducción también involucran a la raíz, lo cual resulta palpable en los casos en que el procedimiento puede complicarse con resorción de la raíz por aplicación de fuerza excesiva o por susceptibilidad en sujetos con predisposición a la resorción de la raíz[95].

---

[92]Donald E. Ingber Mechanobiology and diseases of mechanotransduction *Ann Med*, 2003; **35**; 1-14
[93] Yijin Ren, Heleen Hazemeijer, Bart de Haan, Ning Qu, and Paul de Vos Ning Qu, and Paul de Vos Cytokine Profiles in Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movement of Short and Long Durations *Journal of Periodontology* 2007, Vol. **78**, No. 3, Pages 453-458
[94] G.E. Wise1 and G.J. King Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement *J Dent Res* **87**(5):414-434, 2008
[95] Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Arana-Chavez VE (2006). Root resorption on torqued human premolars shown by tartrate-resistant acid phosphatase histochemistry and transmission electron microscopy. *Angle Orthod* **76**:1015-1021.

El refinamiento biomolecular que permite detectar los elementos que componen a la matriz extracelular (ECM por su sigla en inglés) y sus productos de degradación, nos hablan del sufrimiento y las remodelaciones a las cuales se ve sujeto el ligamento periodontal. Desde el punto de vista de biomateriales, vemos que los elementos que retienen agua, sea adsorbida o retenida en compartimientos, juega un papel muy importante en la transmisión y la amortiguación de fuerzas mecánicas que afecten a los dientes y anexos. El ligamento es un tejido reforzado con fibras que responde en forma viscoelástica no lineal, iniciando con un movimiento de fluidez instantáneo que lo desplaza en bloque para transmitirle la fuerza mecánica al hueso alveolar y al cemento, pero que es seguido por otro más gradual (creep) que afecta al tejido en sí y que alcanza un máximo a las 5 hrs por amortiguación en las células, vasos sanguíneos, fibras de colágeno y el continuo líquido de los elementos no colagenosos del ligamento. Las propiedades de adsorción de agua que lo convierten en una unidad de gel viscoelástico, son debidas a los elementos no colagenosos del ligamento, como lo son los proteoglicanos. A diferencia del colágeno, la tropoelastina y la fibronectina, estos elementos no pueden ser detectados histológicamente con facilidad.

Los niveles de expresión de las metaloproteínasas y de sus inhibidores tisulares se detectan en el ligamento diferencialmente según los sitios de compresión y tensión para actuar concertadamente en regular la remodelación del colágeno. Por lo general las MMP-2, 8, 9, 13 y las TIMP 1 y 3 aumentan transitoriamente durante el movimiento ortodóntico del diente. Muy reveladores son los aumentos y reacomodos de los proteoglicanos los cuales tienden a formar importantes agregados hidratados, o geles que rellenan espacios, para disipar fuerzas especialmente durante la masticación y aguantar fuerzas hasta de 1500g/cm^2. El ácido hialurónico se liga al versicano (proteína) en sitios de compresión y forman un complejo con alta capacidad de formar geles. El condroitin sulfato y el heparan sulfatado aumentan durante los incrementos de fuerza y disminuyen durante el relajamiento. En conjunto esto infiere que el grueso de la fuerza mecánica aplicada durante la corrección ortodóntica se le trasmite principalmente al hueso, visto y considerado que fuerzas menores a la referida pueden impactar un diente a través de hueso que carece amortiguación[96]. Los elementos en la ECM del ligamento y su mayor recambio fungen para reacomodar la mayor división de la población celular y su crecimiento, que la transducción mecánica demanda.

Sin embargo al estudiar la respuesta a la osteoclastogénesis que inevitablemente se genera con la compresión del hueso, no es posible aislar al ligamento del proceso ya que la respuesta es a manera de un “macro-mecanosoma”. Una miríada de reacciones concertadas en los microambientes alrededor de las células del ligamento y el hueso alveolar operan para transformar la fuerza mecánica aplicada en eventos moleculares y consentir el resultante movimiento ortodóntico del diente. Son 5 los microambientes que responden al estímulo mecánico: la ECM, las membranas plasmáticas, el citoesqueleto, la matriz proteica nuclear y el genoma, donde acaba el input y se convierte en señal efectora y que son múltiples y dirigidas a todos los 5 microambientes[97]. De manera que lo anterior sucede para

[96] Bien S M 1966 Hydrodynamic damping of tooth movement. *Journal of Dental Research* **45** : 907 – 914
[97] Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Apr;**129**(4):458-68.

centenares de genes y millares de mediadores proteicos que intervienen en el movimiento ortodóntico del diente y entonces es claro, que es imposible analizar la respuesta de estas estructuras por separado.

Como vimos son evidentes los cambios a nivel de la ECM, pero también en los últimas décadas se ha redescubierto en estudios *in vitro* a nivel de membrana plasmática sobre la importancia de los cambios que el estímulo mecánico genera en ese ámbito. Desde 1982 se conoce el efecto en pacientes que ingieren dosis importantes de antiinflamatorios no esteroideos, o si experimentalmente se inyectan prostaglandinas o bifosofonatos intragingivalmente cerca del primer molar en ratas, que se ralentiza el movimiento ortodóntico y en el caso de inyección se agrava la resorción ósea. Los antiinflamatorios incluyen a la aspirina, el acetaminofen. ibuprofen, indometacina y el clodronato (bisfosfonatos) y además del efecto sobre el movimiento ortodóntico se limita la resorción ósea. Anteriormente en 1976 Hong. *et al* había observado que la perturbación de membrana causada por haber despegado células en cultivo del fondo del platillo, inducía un aumento en la síntesis de prostaglandinas PG. El grupo de investigadores sugirió que la distorsión mecánica causa un cambio en el empaquetamiento de los lípidos de membrana, exponiendo los fosfolípidos a la acción de las fosfolipasas y su degradación a ácido araquidónico. Este y otros estudios, dieron base para que Harell *et al* en 1977 experimentara con células osteoblásticas colocadas en un plato de Petri deformado con tornillos ortodónticos atornillados a su base e igualmente observaron la siguiente secuencia: (1) activación de la fosfolipasa A2 con liberación de ácido araquidónico y a los 5 minutos síntesis de PGE2 3 veces sobre la base (2) luego a los 15 min la activación de la adenil ciclasa y un aumento transitorio de cAMP (adenosinmonofosfato cíclico) y (3) un aumento en [Ca^{++}] y una estimulación de la síntesis de ADN. Otros modelos *in vitro* identificaron a las PGs como mediadores del estrés mecánico en otros tipos de células, como en osteoblastos deformados, fibroblastos gingivales y fibroblastos del ligamento periodontal, Ngan *et al* 1990. Otros metabolitos del ácido araquidónico como los leucotrienos fueron asociados a la remodelación ósea que sigue al movimiento ortodóntico del diente, como también los segundo-mensajeros adenosinmonofosfato cíclico cAMP y los fosfolípidos de la membrana tipo fosfatidilinositol, mediados ambos por las PGs. No obstante, la distorsión mecánica no es reconocida si el citoesqueleto de la célula no se encuentra firmemente vinculado a la ECM, mediante las así llamadas adhesiones focales. Estos son los sitios donde las integrinas hacen contacto con las proteínas asociadas a la actina del citoesqueleto (talina, vinculina y α actina) y lo conectan con la ECM y con otras moléculas de adherencia que se encuentran sobre la superficie de células adyacentes.

Cuando de mecanotransducción se trata, es necesaria una firme adherencia física entre los microambientes para que ocurra la transmisión de señales y que del exterior de la célula, lleguen al ambiente intracelular. Una vez en el interior, se activan los canales iónicos mecanosensitivos, los fosfolípidos fungen como segundos mensajeros, las proteínas G ligadas a la membrana plasmática operan como co-factores. El citoesqueleto se rigidiza en proporción a la fuerza aplicada y encauza las señalizaciones para que sigan su curso hacia el núcleoplasma. Las integrinas están estratégicamente localizadas para mediar en esta transmisión bidireccional a través de la membrana plasmática. Estos moléculas de adherencia perciben la distorsión mecánica en forma específica y mediante su enlace físico con el citoesqueleto, fungen de puente para que el impulso mecánico influya sobre la forma

de la célula y la estructura del núcleo. Estos cambios son mediados por la deformación que soportará el citoesqueleto y que llegarán a alterar a la postre la función nuclear. La respuesta efectora de la célula consiste en cambios de su programación genética y que según el estímulo biomecánico recibido, pueden variar entre funciones de migración, proliferación, diferenciación o apoptosis celular. Las integrinas de esta manera ejercen también funciones de señalización intracelular[98]. De cara a la distorsión mecánica, en fin de cuentas el ligamento, el cemento y el hueso alveolar actúan en conjunto y responden a manera de un macro-mecanosoma.

Por las razones apuntadas es claro que el periodonto responde junto con el hueso alveolar a estímulos mecánicos. Según el lado donde se encuentren los tejidos respecto de la fuerza aplicada, existirá una respuesta inmediata en el hueso y habrá remodelación o resorción ósea. Del lado de la tensión, habrá remodelación y del lado de la compresión, habrá resorción ósea[99].

Si la aplicación de fuerza es justa, el periodonto tiene la capacidad de compensar y ajustarse jugando entre respuestas de proliferación y apoptosis según la biomecánica específica aplicada y según el lado de compresión y tensión[100]. La evolución de este proceso se puede seguir mediante la compensación que se manifiesta durante la fase precoz del tratamiento y durante el cual las elevaciones de citocinas pro-inflamatorias IL-1β, Il-6 y TNFα tienden a volver a los valores de base después de 1 mes y lapso durante el cual se mantienen elevadas en forma lineal. No obstante esta tendencia a mejorar, a largo plazo, siempre existe una pequeña pérdida de sujeción y de hueso demostrable a los 24±3.5 meses de evolución: 0.28mm en bucal y 0.22mm en lingual; con pérdida de altura de hueso interproximal marginal de 0.29mm. Durante otros 20±3.0 meses subsiguientes, las pérdidas no fueron recuperables, pero tampoco empeoraron durante la prolongación del tratamiento, atestiguando una nueva compensación que existe a largo plazo[101]. Resultados similares fueron constatados en una revisión exhaustiva de la literatura sobre el tema, más recientemente[102].

Del punto de vista microbiológico existe tendencia a la colonización por periodontopáticos en la placa subgingival luego de 3 meses de la colocación de aparatos ortodónticos, en comparación de sujetos control sin aparatos. En sí el problema principal en sujetos con aparatos, es la acumulación de placa, solamente que en la composición de la microbiota se manifiesta la presencia de *Prophyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/Prevotella nigrescens*, *Tanerella forsythia* y de *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella*

---

[98] ANDREW J. MANIOTIS, CHRISTOPHER S. CHEN, AND DONALD E. INGBER Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. **94**, pp. 849–854, February 1997

[99] Murray C. Meikle The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt *European Journal of Orthodontics* **28** (2006) 221–240

[100] Mabuchi R, Matsuzaka K, Shimono M (2002). Cell proliferation and celldeath in periodontal ligaments during orthodontic tooth movement. *J Periodontal Res* **37**:118-124.

[101] Sven-Erik Hamp, Fredrik Lundström, and Sture Nyman, Periodontal conditions in adolescents subjected to multiband orthodontic treatment with controlled oral hygiene *The European Journal of Orthodontics* 1982 **4**(2):77-86

[102]W. Bakko, Greg J. Huang and Philippe P. Hujoel Anne-Marie Bollen, Joana Cunha-Cruz, Daniel The effects of orthodontic therapy on periodontal health *J Am Dent Assoc* 2008;**139**;413-422

pneumonia (P≤ =0.01). Como también puede alterarse el balance de prevalencia entre las *Prevotellas,*[103], [104]

Se ha demostrado que ORACTIL puede influir favorablemente sobre la acumulación de placa que se acumula en los pacientes ortodónticos (Truque 2003 Ulacit). En el grupo de sujetos tratados las pérdidas de sujeción se revierten en un período de 3 meses respecto de los controles, al eliminarse las bolsas profundas de 6 y 7 mm, las de 5mm en un 97% y las de 4mm en un 52%, El índice de placa bacteriana y gingival se reducen.

Como es conocido de los productos de MED Química que están dirigidos a la cicatrización, ORACTIL posee estas mismas características pero con efecto en el ámbito del sulcus. Con este tratamiento la modulación de la mecanotransducción parece ser muy eficaz, permitiendo que el ligamento tolere el estrés que se le aplica sin consecuencias de mérito. El diente no pierde movimiento ortodóntico y procede a ocupar su nueva posición sin comprometer al ligamento –e interesantemente– justo en el pico en que la microbiota periodontopática está en su máximo conteo, como sucede en sujetos no tratados; es decir al 3r mes[105]. Es interesante el efecto de ORACTIL al 3r mes en pacientes con aparatos ortodónticos, vista y considerada la sensibilización a la que están expuestos los sujetos jóvenes en internalizar periodontopáticos en sus células epiteliales, según resulta de la cita 23 (véase cita 23). Aún no habiéndose practicado exámenes bacteriológicos en el estudio del 2003, igualmente atestigua ese hecho sobre la capacidad de ORACTIL en mantener estanco el sulcus y la regulación de pH y Eh que logra condicionar en ese ámbito, promoviendo mecanismos complementarios que aumentan la tolerancia del ligamento periodontal al estrés y sin la interferencia de patógenos.

La clara reducción en la pérdida de sujeción constatada en el estudio de pacientes tratados con ORACTIL, y de la que no se conocen menciones precedentes en la literatura, es fuerte evidencia que permite externalizar estas aseveraciones. Todo sumado, a la postre estamos siempre hablando de un proceso de cicatrización, toda vez que el reacomodo de la matriz extracelular y la variación en fenotipo de los elementos celulares involucrados, deben de recibir las señalizaciones justas que son típicas de la cicatrización. Es decir, un reacomodo de tejido no es un asunto de poca monta y la señalización que permite el reacomodo sin provocar pérdida de sujeción se puede dar solamente en condiciones en que los periodontopáticos quedaron excluidos, por correcta aposición entre epitelio y tejido conectivo en la unión epitelial.

Adicionalmente la recuperación de sujeción está relacionada con la remodelación ósea. La recuperación ósea en los 5 casos reportados por Prati 2003 y la recuperación de la sujeción

---

[103] Naranjo AA, Triviño ML, Jaramillo A, Betancourth M, Botero JE.Changes in the subgingival microbiota and periodontal parameters before and 3 months after bracket placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Sep;**130**(3):275.e17-22.

[104]Seung Mi Lee, So Young Yoo, Hwa-Sook Kim, Kwang-Won Kim, Young-Joo Yoon, Sung-Hoon Lim, Hee-Young Shin and Joong-Ki Kook Prevalence of Putative Periodontopathogens in Subgingival Dental Plaques from Gingivitis Lesions in Korean Orthodontic Patients *The Journal of Microbiology*, June 2005, p.260-265 Vol. **43**, No. 3

[105]. Ristic M, Vlahovic Svabic M, Sasic M, Zelic O Effects of fixed orthodontic appliances on subgingival microflora. *Int J Dent Hyg.* 2008 May;**6**(2):129-36

reportada por Truque 2003, son datos relevantes que hacen pensar que la resolución inflamatoria que es posible señalizar con los productos de la familia de la cual hace parte ORACTIL, y que estriba en la señalización purinérgica[106]. Este tipo de señalización se ha identificado que tiene un amplio potencial en ejercer la estimulación osteoblástica[107].

Es importante recordar también que un 5% de los pacientes con aparatos ortodónticos, pueden sufrir de Queilitis angular (rágades). Padecimiento molesto el cual es una manifestación de *Candida albicans* organizada en biomembrana y adherida a las comisuras labiales. El tratamiento es difícil y puede beneficiarse del xilitol presente en ORACTIL, para el cual se ha demostrado que posee actividad antimicótica y acción disolvente de biomembranas[108].

Finalmente existe la posibilidad de combatir con ORACTIL el dolor que experimentan los sujetos durante la terapia ortodóntica y que como regla está presente durante los primeros 4 días, sin peligro de incurrir en un prolongamiento de la fase de tardanza, como puede suceder si se usan antiinflamatorios no esteroideos. El manejo del dolor está comprendido entre los efectos positivos de la estimulación purinérgica arriba citada y relacionada con la familia de los productos en mención.

ORACTIL es ideal para complementar el tratamiento ortodóntico en adolescentes y adultos y según el estudio de Truque 2003, es posible mejorar con este producto aquellos aspectos delicados de la terapia que hasta el momento han sido de manejo inseguro.

Endodoncia.—
Ver sección sobre enfermedad periodontal, sobre estudio de amputaciones radiculares. Es posible entrever de los resultados la posibilidad en facilitar el tratamiento de pérdidas de sujeción con compromiso radicular conservadoramente, utilizando ORACTIL en el tejido intervenido, durante el pos-operatorio y en el período de mantenimiento,

Fuera de lo anterior, al respecto existen solamente relatos anecdóticos que dan cuenta de un efecto analgésico importante de ORACTIL durante la fase de pulpitis irreversible. En vista de la información anecdótica, se necesita profundizar sobre el potencial del producto en este campo.

Prótesis.—
La estomatitis por prótesis es una inflamación crónica de la mucosa oral que está en contacto con la prótesis extraíble. Si hablamos sólo de los portadores de prótesis, afecta al 67% según Pires, el 56% según Noguera et al con estomatitis grado II mayormente. De todos los factores, el más directamente relacionado con la estomatitis protésica es la

---

[106] Feoli E Fundamentos científicos para el uso de MAXHEAL gel, MAXHEAL Petrolatum y DERMACTIL en Dermatología 2008

[107] Nattapon Panupinthu,Lin Zhao,Fred Possmayer,Hua Z. Ke,Stephen M. Sims, andS. Jeffrey Dixon P2X7 nucleotide receptors mediate blebbing in osteoblasts through a pathway involving lysophosphatidic acid *The Journal of Biological Chemistry* 2007, vol. 282, nº5, pp. 3403-3412

[108] KAUKO K. MAKINEN, A. OJANOTKO, and H. VIDGREN Effect of Xylitol on the Growth of Three Oral Strains of Candida albicans *J Dent Res* November-December 1975, Vol **54** No. 6

presencia de especies de Candida que en pacientes portadores de prótesis extraíbles, está presente desde el 34,27%5* hasta el 60-100%.

También es posible observar la queilitis angular (rágades) en estos pacientes, lo que puede volver el manejo de la prótesis bastante problemático.



Fig 9

El uso de ORACTIL después de lavar bien la mucosa oral con abundante agua antes insertar la prótesis (bien lavada), controla la inflamación y además las áreas de decúbito. Es aconsejables aplicar ORACTIL por lo menos 2 veces al día.

Cirugía Máxilo-Facial.–

Existe experiencia en casos de heridas de cabeza y cuello comunicadas con la cavidad oral que se han complicado y han sido resueltas con el Sistema Avanzado de Cicatrización (MAXHEAL gel + MAXHEAL Petrolatum) y empelando el ORACTIL en la mucosa oral, con cultivos positivos por *Pseudomonas aeruginosa*.

ORACTIL.–

Aborde Fisiológico de ORACTIL

1. Acción búfer

2. Control de potencial redox en placa subgingival de +50mV

3. Mucoadherencia y estabilización del glicocalix

- **ACCIÓN CONTRA PATOGENIA DE S. MUTANS DEL XILITOL** y menor producción de adhesinas y de matriz en la placa

- Trata toda la cavidad oral, la lengua y cavidad oro faríngea. Se aplica con la lengua

- De uso diario o para condiciones específicas